

Aus der Klinik für Neurologie der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Universitätsprofessor Prof. Dr. med. K. Faßbender

**Der Einfluss verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Intima-
Media-Komplex-Dicke der Arteria carotis communis und das Risiko
zerebrovaskulärer Ereignisse**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2014

vorgelegt von

Julie Thoma

geb. am 19.08.1976 in Luxemburg

Inhaltsverzeichnis

1	ZUSAMMENFASSUNG	4
1.1.	ZUSAMMENFASSUNG	4
1.2.	SUMMARY	6
2	EINLEITUNG.....	8
2.1	KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN	12
2.2	BEEINFLUSSBARE KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN	14
2.2.1	Hypercholesterinämie	14
2.2.2	Triglyzeriderhöhung	14
2.2.3	Dyslipidämie.....	15
2.2.4	Diabetes mellitus.....	16
2.2.5	Nikotinabusus	16
2.2.6	Bewegungsmangel	17
2.2.7	Adipositas	18
2.2.8	Arterielle Hypertonie	18
2.2.9	Hyperurikämie.....	19
2.2.10	Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern und Vorhofflattern	20
2.2.11	Gamma-GT-Erhöhung.....	20
2.3	UNBEEINFLUSSBARE KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN	22
2.3.1	Lebensalter	22
2.3.2	Geschlecht und sozioökonomischer Status.....	22
2.3.3	Familiäre Prädisposition	23
2.3.4	Lipoprotein (a)- Erhöhung.....	23
2.3.5	Homocysteinerhöhung.....	24
2.3.6	Fibrinogenerhöhung.....	25
2.3.7	CRP- Erhöhung.....	25
3	FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	26
4	PATIENTEN UND METHODIK	27
4.1	PATIENTEN	27
4.1.1	Auswahl der Patienten.....	27
4.1.2	Erfasste Patientendaten	29
4.2	METHODEN	30
4.2.1	Laborwerte-Normbereiche	30
4.2.2	Normwerte Intima-Media-Dicke	31
4.2.3	Ultraschalldiagnostik der Carotiden zur Bestimmung der IMD.....	32
4.3	EDV UND STATISTIK	33

5	ERGEBNISSE	34
5.1	ALLGEMEINE PATIENTENDATEN	34
5.1.1	Altersverteilung	34
5.1.2	Geschlechtsverteilung	35
5.1.3	Verteilungsmuster der Ätiologie der ischämischen Ereignisse in Kollektiv 1 und 2	36
5.1.4	Begleiterkrankungen	38
5.2	UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	40
5.2.1	Labor	40
5.2.2	Duplexsonographie der Carotiden	41
5.2.2.1	Intima-Media-Dicke	41
5.2.2.2	Grösse und Echogenität der Plaques	56
5.3	KORRELATION VERSCHIEDENER FAKTOREN	57
5.3.1	Mittlere IMD und Alter	58
5.3.2	Mittlere IMD und Lipoprotein (a)	58
5.3.3	Mittlere IMD und Homocystein	59
5.3.4	Mittlere IMD und Triglyzeride	59
5.3.5	Mittlere IMD und Gesamtcholesterin	59
5.3.6	Mittlere IMD und CRP	60
5.3.7	Mittlere IMD und Fibrinogen	60
5.3.8	Mittlere IMD und Harnsäure	61
5.3.9	Mittlere IMD und HbA1c	61
5.3.10	Mittlere IMD und Gamma -GT	62
6	DISKUSSION	63
6.1	PATIENTENDATEN	63
6.1.1	Fallzahl	63
6.1.2	Alter, Geschlecht und sozioökonomischer Status	64
6.2	UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	66
6.2.1	Laborwerte	66
6.2.2	Duplexsonographie	75
6.2.3	Symptome und Begleiterkrankungen	77
6.3	SCHLUSSFOLGERUNG	83
7	ANHANG	85
7.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	85
7.2	TABELLENVERZEICHNIS	86
7.3	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	88
8	LITERATURVERZEICHNIS	90
9	DANKSAGUNG	101

1 Zusammenfassung

1.1. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss von verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren und Begleiterkrankungen auf die Dicke des Intima-Media-Komplexes der Arteria carotis communis bei Schlaganfallpatienten und einem Kontrollkollektiv zu analysieren und kritisch zu hinterfragen, welche prädiktive Aussagekraft die Intima-Media-Komplex-Dicke tatsächlich im Hinblick auf das allgemeine kardiovaskuläre Risikoprofil hat .

Es erfolgte eine prospektive Aufarbeitung der Daten von 80 konsekutiven Patienten, davon 50 mit manifestem Schlaganfall oder transitorisch-ischämischem Ereignis, die stationär behandelt wurden, sowie von 30 Kontrollpatienten mit anderen neurologischen Erkrankungen ohne vaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte. Die Patienten wurden in 3 Kollektive aufgeteilt. Kollektiv 1 umfasst die Patientengruppe mit Probanden, die einen manifesten Schlaganfall erlitten hatten. Kollektiv 2 umfasst die Patientengruppe mit Probanden, die ein transitorisch-ischämisches Ereignis erlitten hatten.

Als Kollektiv 3 wurde die Kontrollgruppe bezeichnet, wobei hier Probanden eingeschlossen wurden, die zwar kardiovaskuläre Risikofaktoren, jedoch noch kein kardio- oder zerebrovaskuläres Ereignis in der Anamnese aufwiesen. Untersucht wurden unter anderem Laborparameter, Risikofaktoren, Vor- und Begleiterkrankungen, duplexsonographische und computertomographische Befunde sowie Befunde der Magnetresonanztomographie und die medikamentöse Therapie.

Bei der Bewertung des kardiovaskulären Risikoprofils konnte gezeigt werden, dass sich bei Probanden aus den Kollektiven 1 und 2 deutlich häufiger Komponenten des metabolischen Syndroms wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Adipositas, Hyperurikämie vorlagen als bei Probanden aus Kollektiv 3. Insbesondere zeigte sich in der Studie, dass sich die Dicke des Intima-Media-Komplexes proportional zur Anzahl der verschiedenen Risikofaktoren

verhielt. Die Anzahl der einzelnen Risikofaktoren war in den Kollektiven 1 und 2 mit über 60%, die 5 oder mehr Risikofaktoren hatten, deutlich höher als in Kollektiv 3, wo 80% 4 oder weniger Risikofaktoren aufwiesen.

Was die Laborwerte angeht, zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv bei den Werten für CRP, Gamma-GT, Harnsäure und HbA1c.

In der Duplexsonographie der Carotiden zeigten sich signifikante Unterschiede in der Intima-Media-Komplex-Dicke zwischen Probanden der Patientenkollektive 1 und 2 und des Kontrollkollektivs 3 für die rechte A. carotis communis, auf der linken Seite fanden sich lediglich signifikante Unterschiede zwischen den Kollektiven 1 und 3.

In den Kollektiven 1 und 2 fand sich insgesamt bei fast der Hälfte der Probanden ein verdickter Intima-Media-Komplex, in Kollektiv 1 noch häufiger als in Kollektiv 2, während sich in Kollektiv 3 nur bei etwa einem Viertel der Probanden ein verdickter Intima-Media-Komplex zeigte.

Ein signifikanter Unterschied der Intima-Media-Dicke auf beiden Seiten zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv konnte vor allem in der Gruppe der über 70-jährigen Probanden gezeigt werden. Im Gesamtkollektiv fand sich dies auch in der Gruppe der Hypertoniker vs. normotensive Probanden, Adipöse vs. Normalgewichtige sowie Probanden mit erhöhten CRP-Werten vs. Probanden mit normalen CRP-Werten.

Bei der Berechnung der Korrelation zwischen den verschiedenen Risikofaktoren und der Intima-Media-Komplex-Dicke konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Alter, Homocystein, CRP-Wert, Harnsäure sowie HbA1c-Wert und Intima-Media-Komplex-Dicke festgestellt werden.

In den Kollektiven 1 und 2 fanden sich deutlich häufiger Plaques als in Kollektiv 3. Bei Probanden aus Kollektiv 1 und 2 mit einer computertomographisch nachgewiesenen SAE fand sich kein wesentlicher Unterschied was die Intima-Media-Dicke oder die Häufigkeit von nachgewiesenen Plaques angeht im Vergleich zu Patienten ohne SAE. Somit galt es auch zu hinterfragen, ob bei der Entstehung von mikroangiopathischen Veränderungen andere

Pathomechanismen involviert sind als bei den makroangiopathischen Veränderungen.

1.2. Summary

The purpose of this study was to analyze the influence of different cardiovascular risk factors and concomitant diseases on the intima-media thickness of the common carotid arteria in stroke patients and a control group and to critically question how reliable the IMT really is if it comes to estimating the general cardiovascular risk profile. It is a prospective study with 80 consecutive patients, 50 with ischemic stroke or transient ischemic attack, and 30 patients with other neurological pathologies without vascular events in the past. The patients were distributed in 3 collectives. Collective 1 includes patients with a manifest stroke and collective 2 includes patients with a transient ischemic attack. Collective 3 is the control trial, which included probands with cardiovascular risk factors but with no vascular incident in the past. We examined among others different laboratory values, pre-existing diseases and comorbidity, results from ultrasonography, computertomography and MRI as well as the drug therapy.

In the evaluation of the cardiovascular risk profile, we were able to show that probands from collective 1 and 2 presented much more components of the metabolic syndrome such as diabetes, arterial hypertension, adipositas or hyperuricemia than probands from collective 3. In particular, the study could show that the intima-media-thickness is directly proportional to the number of risk factors. In collective 1 and 2, more than 60% of the probands presented 5 or more risk factors, whereas in collective 3, more than 80 % of the probands presented 4 or less cardiovascular risk factors.

Considering the laboratory values, our study showed statistically significant differences in values for CRP, Gamma-GT, uric acide and HbA1c between the patient and the control trials.

The echography of the common carotids showed significant differences of the intima-media thickness concerning the right common carotid arteria between

probands from the patient and the control trial. On the left side, we could only show a significant difference between collective 1 and 3.

We found an increased intima-media thickness in nearly half of the probands in the patient trial, even more often in collective 1 than in collective 2, while in collective 3, only a quarter of the patients showed an increased intima-media thickness.

A significant difference of the intima-media thickness on both sides, comparing patient to control trial, was found mainly in the group of probands aged 70 years and more. Considering the 3 collectives, a significant difference of the intima-media-thickness was found in the groups of hypertensive probands vs. normotensive probands, obese vs. normal weighted probands and probands with increased CRP-values vs. probands with normal CRP-values.

The analysis of the correlation between different risk factors and the intima-media-thickness showed a statistically significant correlation between intima-media-thickness and age as well as homocysteine-levels, CRP-levels, uric acide and HbA1c.

In the patient trial, we found that carotid plaques were more prevalent than in the control trial. Probands from the patient trial suffering from a computertomography-proved SAE did not show an increased intima-media thickness or more plaques compared with probands without a SAE.

Therefore, this study also needed to question if there may be other pathogenetic mecanisms involved in the development of microangiopathic lesions than in macroangiopathic lesions.

2 Einleitung

Manifeste zerebrale Durchblutungsstörungen oder akuter ischämischer Schlaganfall (Stroke), und flüchtige zerebrale Durchblutungsstörungen, sogenannte transitorische ischämische Attacken (TIAs), gehören zu den häufigsten Erkrankungen in westlichen Ländern. Im 1994 eingerichteten Erlanger Schlaganfallregister werden ohne Altersbeschränkung alle stationär und ambulant behandelten Schlaganfälle in Deutschland aufgezeichnet.

In Deutschland erleiden jährlich etwa 200 000 Menschen einen Schlaganfall. Diese Erkrankung ist die dritthäufigste Todesursache und die häufigste Ursache andauernder Invalidität. In Deutschland wird die Prävalenz zerebrovaskulärer Erkrankungen auf 700-800/100000 Einwohner pro Jahr geschätzt. Rund 700.000 Menschen in Deutschland leben mit den Folgen eines Schlaganfalls. Die Inzidenz für TIAs liegt bei etwa 66/100000 Einwohner, die von ischämischen Schlaganfällen bei etwa 160-200/100000 Einwohner und die von hämorrhagischen Insulten bei etwa 15/100000 Einwohner, wobei die Inzidenz mit steigendem Lebensalter zunimmt. Bis zum Jahr 2050 ist aufgrund des demographischen Wandels in Deutschland mit einer deutlichen Zunahme der Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse, v.a. in der Bevölkerungsgruppe der über 75-Jährigen, zu rechnen (DGN, 2006; Foerch C. et al, Dtsch ÄB, 2008).

Etwa 40 % der Schlaganfallpatienten versterben innerhalb des ersten Jahres nach dem Ereignis, rund zwei Drittel der Überlebenden sind auf fremde Hilfe angewiesen. Durch die demographische Entwicklung mit der Folge einer immer älter werdenden Bevölkerung ist in Zukunft sicherlich mit weiterhin steigenden volkswirtschaftlichen Kosten zu rechnen (Kolomonsky-Rabas PL et al. Stroke, 2006).

Volkswirtschaftlich gesehen sind Schlaganfälle die teuerste Erkrankung überhaupt; die Kosten für Akuttherapie, Rehabilitation und nachfolgende medizinische Behandlung sind enorm.

So haben z.B. im Jahr 2004 die gesamten direkten medizinischen Behandlungskosten für Schlaganfallpatienten in Deutschland rund 7,1 Milliarden Euro verschlungen. Laut einer 2006 in der Zeitschrift *Stroke* veröffentlichten Studie von *Kolominsky-Rabas PL et al.* wurde angegeben, dass die lebenslangen direkten medizinischen Behandlungskosten pro Schlaganfallpatient in Deutschland durchschnittlich bei rund 43000 Euro liegen, wobei in diese Rechnung indirekte Behandlungskosten wie unentgeltliche Pflege durch Angehörige oder frühzeitige Erwerbsunfähigkeit nicht miteinbezogen wurden.

Von den Überlebenden findet man nur etwa bei einem Drittel eine restitutio ad integrum. Ein weiteres Drittel wird zwar wieder so weit selbstständig, dass einfache tägliche Dinge verrichtet werden können, die Patienten sind aber durch Lähmungen oder andere Symptome behindert, nicht mehr berufsfähig und müssen im täglichen Leben viele Einschränkungen akzeptieren. Das letzte Drittel der Überlebenden bleibt dauerhaft pflegebedürftig (POECK K, HACKE W, Neurologie, 2006). Angesichts der demographischen Entwicklung werden primärpräventive Maßnahmen im Sinne einer adäquaten Früherkennung und medikamentösen Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren immer wichtiger, um langfristig die anfallenden Gesamtkosten im Gesundheitswesen stabilisieren zu können (Dtsch ÄB, 2008).

Deutliche Fortschritte in Diagnostik und Therapie haben eine grundlegende Änderung der Versorgungsstruktur bewirkt: Patienten gelangen dank effizienter Aufklärungsarbeit wesentlich schneller in die Klinik und dort auf sogenannte Stroke Units, hochspezialisierte Stationen für Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall. Die Prognose hat sich gegenüber den vorangegangenen Jahrzehnen deutlich gebessert, es gibt effektivere Medikamente zur Sekundärprophylaxe und zur Therapieoptimierung bestimmter kardiovaskulärer Risikofaktoren (Poeck K, Hacke W, Neurologie, 2006).

Die mit 80 % häufigste Ursache des Schlaganfalls sind Ischämien, denen ein Sistieren der zerebralen Blutversorgung zugrunde liegt. Dies führt zu einer Verminderung der Sauerstoffzufuhr im Bereich des minderperfundierten Hirnareals, hieraus resultiert eine Nekrose des Hirngewebes. Die übrigen 20 % sind hämorrhagische Insulte.

Was die Ätiologie der ischämischen Ereignisse angeht, sind etwa 60 % arterio-arteriell-embolisch, etwa 20 % durch kardiogene Ereignisse (z.B. absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern) und weitere 20 % mikroangiopathisch bei erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil bedingt. Zerebrovaskuläre Ereignisse durch Plaquerupturen oder hämodynamische Infarkte sind eher selten (1-2%).

Angesichts dieser Tatsachen stellt sich die Frage, wie man am effektivsten eine Primär- bzw. Sekundärprophylaxe betreibt. Ein Aspekt stellt sicherlich die Festlegung der Ätiologie des stattgehabten Ereignisses dar, so dass eine konsequente Therapie von kardiovaskulären Risikofaktoren wie z.B. Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie, erfolgen kann.

Laut WHO ist „Arteriosklerose eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalzium-Ablagerungen, verbunden mit Veränderungen im Bereich der Media der arteriellen Gefäße“. Prädilektionsstelle für arteriosklerotisch bedingte Stenosen sind Gefäßabgänge und –aufzweigungen, in deren Bereich durch Wirbelbildungen im Blutfluss die Entstehung von Ablagerungen durch eine verlängerte Einwirkzeit der atherogenen Faktoren begünstigt wird (Böcker W. et al., Pathologie, 2001).

Im Rahmen der Atherogenese kommt es durch diverse Faktoren zu einem Verlust der endothelvermittelten Vasodilatation, die wiederum zu einer endothelialen Dysfunktion führt (Najjemik C, Sinzinger H, 1999). Im Rahmen einer Endothelzellaktivierung kommt es dann zu einer Ankoppelung

zirkulierender Leukozyten an das Endothel, was zu einer chronischen Entzündungsreaktion führt (Tegos TJ et al., 2001). Hierdurch kommt es zur Plaquebildung, die Wandverdickungen und Lumeneinengungen zur Folge haben kann.

Die Wand der arteriellen Gefäße setzt sich histologisch gesehen aus drei Schichten, der Intima, der Media und der Adventitia, zusammen. Die Arteriosklerose ist eine generalisierte systemische vaskuläre Erkrankung, die durch eine Hyalisierung der Intima sowie einer Hypertrophie der Media gekennzeichnet ist (Gavornik P, Galbavy S, 2001).

1986 wurde erstmals von *Pignoli et al.* die Wichtigkeit der Bestimmung der Intima-Media-Dicke in einer Studie erforscht. Die Duplexsonographie hat sich über die Jahre als nicht-invasives und für den Patienten risikoarmes und schmerzfreies Verfahren zur Bestimmung der Dicke des Intima-Media-Komplexes sowohl der ACC als auch im Bereich des Bulbus caroticus und der Femoralarterie, bewährt. Kontroll- und Verlaufsuntersuchungen können so problemlos durchgeführt werden.

Als frühes Zeichen einer Arteriosklerose gilt die Hypertrophie der arteriellen Gefäßwand. Eine erhöhte Dicke des Intima-Media-Komplexes einer Arterie ist ein nicht-invasiver Marker für Veränderungen der arteriellen Gefäßwand, so dass die hochauflösende 3D-Ultraschalldiagnostik der Carotiden im B-Mode (brightness-mode) eine sinnvolle Screeningmethode zur Abschätzung des vaskulären Risikoprofils darstellt (Ludwig et al., 2003).

Sowohl eine Verdickung des IMK der ACC als auch Plaques im Bereich der Carotiden sind frühe Marker einer subklinischen Arteriosklerose. Bei Patienten mit verdicktem IMK der ACC und gleichzeitigem Vorliegen von Plaques steigt das 10-Jahres-Risiko für Schlaganfälle um 10 bis 20 % an.

So kann die IMD helfen, zwischen Patienten mit hohem und niedrigem Schlaganfallrisiko zu unterscheiden (Touboul PJ et al., 2005).

In dieser Studie werden die IMD sowie das Vorhandensein und die Morphologie von Plaques in der ACC per Duplexsonographie untersucht. Des Weiteren werden verschiedene Laborwerte wie Blutfettwerte oder CRP und anamnestische Angaben der Probanden zu deren kardiovaskulärem Risikoprofil ausgewertet.

Ziel dieser Studie ist es zu analysieren, ob sich verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten und Laborwerte in ihrem Einfluss auf die IMD potenzieren oder unabhängig voneinander agieren.

2.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Unter einem Risikofaktor versteht man im medizinischen Bereich eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, eine Erkrankung zu erwerben, wenn bestimmte anatomische, physiologische oder genetisch prädisponierende Faktoren oder auch Umweltkonstellationen vorliegen. Hierzu zählt auch das Fortschreiten einer bereits vorliegenden Erkrankung.

Die verschiedenen Parameter werden definiert und statistisch bewertet. Oft findet eine Interaktion mehrerer Risikofaktoren untereinander statt, wobei diese dann häufig einen multiplikativen Effekt aufweisen. Ein Beispiel für die Interaktion kardiovaskulärer Risikofaktoren ist das metabolische Syndrom mit Adipositas, arterieller Hypertonie, Hyperlipidämie, Hyperurikämie und Diabetes mellitus (Assmann G, Schulte H, 1996). Das metabolische Syndrom ist mit einer IMK-Progression assoziiert (Jung JM et al, 2014).

Für die Primär- und Sekundärprophylaxe sowie die Therapie vaskulärer Erkrankungen ist eine Erfassung des gesamten Risikoprofils von entscheidender Bedeutung. Manche KRF wie Lebensalter oder Geschlecht sind nicht beeinflussbar, während andere, wie z.B. die art HT, hervorragend medikamentös therapiert werden können.

Der prädiktive Wert der IMK-Dicke auf das kardiovaskuläre Gesamtrisikoprofil bleibt unklar. In einer 2012 veröffentlichten Studie wurde die Bestimmung der IMD zum bereits bekannten und häufig verwendeten Framingham Risk Score hinzugefügt. Hierdurch konnte lediglich eine geringe Verbesserung des

prädiktiven Wertes, was das 10-Jahres-Risiko einen erstmaligen Schlaganfall oder Myokardinfarkt zu erleiden angeht, nachgewiesen werden (De Ruijter HM et al, 2012).

In Tabelle 1 wird eine Übersicht über beeinflussbare und nicht beeinflussbare KRF aufgelistet.

Im Anschluss sollen die einzelnen Risikofaktoren kurz erläutert werden.

Tabelle 1: Kardiovaskuläre Risikofaktoren

<i>Beeinflussbare kardiovaskuläre Risikofaktoren</i>	<i>Unbeeinflussbare kardiovaskuläre Risikofaktoren</i>
Arterielle Hypertonie	Alter
Diabetes mellitus	Geschlecht
Nikotinabusus	Sozioökonomischer Status
Fettstoffwechselstörungen (Dyslipidämie, reine Hypercholesterin- oder Triglyzeridämie)	Familiäre Prädisposition
Bewegungsmangel	Lipoprotein (a)-Erhöhung
Hyperurikämie	Homocysteinerhöhung
Adipositas	Fibrinogenerhöhung
Absolute Arrhythmie bei VHF	CRP-Erhöhung
Gamma-GT-Erhöhung	

2.2 Beeinflussbare kardiovaskuläre Risikofaktoren

2.2.1 Hypercholesterinämie

Ab einem Serumgesamtcholesterinwert von über 200 mg/dl spricht man von einer Hypercholesterinämie. Man unterscheidet zwischen high-density-lipoprotein (HDL)-Cholesterin und low-density-lipoprotein (LDL)-Cholesterin.

Das HDL transportiert nicht verbrauchtes Cholesterin aus dem Gewebe zurück in die Leber und wirkt sowohl antiatherogen als auch kardioprotektiv. Das LDL transportiert Cholesterin von der Leber in die Körperperipherie, ihm wird eine atherogene Wirkung nachgesagt. Erhöhtes LDL-Cholesterin, insbesondere in seiner oxidierten Form, führt zu einer endothelialen Dysfunktion, wodurch diverse proinflammatorische Prozesse in der Gefäßwand ausgelöst werden und somit zur Plaquebildung beitragen (Mitra S et al, 2011).

Zur medikamentösen Therapie der Hypercholesterinämien sowie zur Plaquestabilisierung werden unter anderem CSE-Hemmer, auch Statine genannt, eingesetzt. In großen Studien gut untersucht sind z.B. Atorvastatin, Simvastatin, Pravastatin und Rosuvastatin. Insbesondere wurde nachgewiesen, dass eine hochdosierte lipidsenkende Therapie zu einer Verlangsamung der IMK-Progression führt (Yokoi H et al, 2014).

2.2.2 Triglyzeriderhöhung

Triglyzeride sind langkettige Fettsäuren, bei denen alle 3 Hydroxylgruppen des Glycerins mit Fettsäuren verestert sind. Sie bilden den Hauptanteil des sogenannten Speicherfettes im Fettgewebe (Löffler, Petrides. Biochemie und Pathobiochemie, 2006). Ab einem Serum-Triglyzeridwert von über 200 mg/dl liegt eine Hypertriglyzeridämie vor. Man unterscheidet primäre und sekundäre Formen der Hypertriglyzeridämie.

Zu den primären Formen zählen u.a. die familiäre Hypertriglyzeridämie, mit deutlich erhöhten VLDL-Werten aufgrund eines Defektes in der VLDL-

Synthese, die familiäre Chylomikronämie sowie die primäre gemischte Hyperlipidämie (Yuan G et al., 2007). Ähnlich wie dem LDL-Cholesterin konnte auch den Triglyzeriden und seinen Abbau- respektive Spaltpartikeln eine Induktion proinflammatorischer Prozesse, z.B. die Bildung von Schaumzellen, nachgewiesen werden (Miller M et al, 2011).

Die sekundären Formen der Hypertriglyzeridämie treten meist im Rahmen von anderen Erkrankungen wie Adipositas und Typ 2 Diabetes sowie bei Bewegungsmangel oder medikamentös induziert auf. Bei adipösen Patienten mit erhöhtem viszeralem Fettanteil konnten erhöhte TRIG-Werte bei erniedrigtem HDL-Spiegel nachgewiesen werden. Es konnte sowohl eine Assoziation zwischen erhöhtem BMI und erhöhten TRIG-Werten als auch zwischen vermehrtem subkutanem und viszeralem Fettgewebe und erhöhten TRIG-Werten nachgewiesen werden (Fox CS et al, 2007).

Unter Therapie mit Statinen kann durch eine signifikante Reduktion der Serum-TRIG-Werte auch eine Verlangsamung der IMK-Progression erreicht werden (Huang Y et al, 2013).

2.2.3 Dyslipidämie

Hyperlipidämien sind Erkrankungen bei denen die Synthese, der Transport oder der Abbau der Lipoproteine gestört ist. Man unterscheidet zwischen primären HLP, denen genetische Mutationen zugrunde liegen, und sekundären HLP, bei denen eine Störung des Lipidstoffwechsels auf dem Boden anderer organischer Erkrankungen entsteht, z.B. bei chronischem Alkoholabusus oder Endokrinopathien.

Als Dyslipidämie bezeichnet man Hyperlipidämien, bei denen eine Kombination mit anderen Faktoren, wie z.B. erniedrigtes HDL-Cholesterin oder Lp(a)-Erhöhung, vorliegt (Hanefeld M, Fettstoffwechselstörungen, 2002).

Sowohl erhöhtes Cholesterin als auch erhöhte Triglyzeride sind essentielle KRF, im Besonderen für eine zerebrale Mikroangiopathie mit hämodynamisch

relevanten Stenosen hirnversorgender Arterien und der Ausbildung atherosklerotischer Plaques (Amarenco G. et al., 2004).

2.2.4 Diabetes mellitus

Der Begriff Diabetes fasst eine Reihe an Stoffwechselerkrankungen zusammen, die zu hyperglykämischen Blutzuckerwerten führen. Man unterscheidet zwei Formen, den Typ-I-Diabetes, bei dem durch autoimmune Prozesse die insulinproduzierenden Pankreaszellen zerstört werden, und den Typ-II-Diabetes, bei dem zum einen eine Insulinresistenz der Körperzellen besteht, zum anderen eine jahrelange Überproduktion von Insulin, insbesondere durch Fehlernährung, zur Erschöpfung der insulinproduzierenden Zellen führt. Die Zahl der Diabetiker in Deutschland wird auf etwa 6 Millionen geschätzt, wobei über 90 % der Erkrankten an Typ-II-Diabetes und ca. 5 % an Typ-I-Diabetes leiden.

Der Nüchtern-BZ-Wert sollte beim Gesunden unter 110 mg/dl im Serum liegen, die nicht nüchtern gemessenen BZ-Werte sollten 140 mg/dl nicht überschreiten. (Kerner et al., DDG, 2004). Zur Verlaufskontrolle des Therapieerfolges einer antidiabetischen Therapie ist die regelmäßige Bestimmung des HbA1c-Wertes, also dem Anteil von Glykohämoglobin am Gesamthämoglobin, sinnvoll.

In einer Studie bei neu diagnostizierten Typ-2-Diabetikern konnte festgestellt werden, dass bei Diagnosestellung bereits über 50 % der Probanden eine IMK-Verdickung aufwiesen (Chin SO et al, 2013).

2.2.5 Nikotinabusus

In Deutschland sind etwa 25 % der Bevölkerung Raucher, davon ca. 60 % Männer und 40 % Frauen. Die durchschnittliche Lebenserwartung von Rauchern ist um ca. 5,7 Jahre geringer als die von Nichtrauchern.

Nikotin fördert die Ausschüttung von Adrenalin, Dopamin und Serotonin, hierdurch kommt es zu einer Vasokonstriktion, was zu einer Minderperfusion des gesamten Organismus führt. Außerdem werden durch Nikotinkonsum die Thrombozytenaggregation und die Blutgerinnung verstärkt.

Es wurde in Studien nachgewiesen, dass Nikotinkonsum die Glukosetoleranz stören kann und zu einer Erhöhung der Serumspiegel von CRP und FIBR führt (Kannel WB et al., 1992. De Maat MP et al., 1996).

Sowohl bei Aktiv- als auch bei Passivrauchern ist das Arterioskleroserisiko erhöht. Manche KRF scheinen eine besondere Affinität zu bestimmten Teilen des Gefäßsystems zu haben. Nikotinkonsum scheint einen besonderen Einfluss auf die Gefäße der unteren Extremität zu haben und ist somit der bedeutendste RF für die Entstehung einer pAVK (Droste DW, Ringelstein EB, 2002).

Sicherlich bleiben noch viele Mechanismen, wie genau der Nikotinkonsum auf die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen Einfluss nimmt, ungeklärt. Nachgewiesen ist, dass Rauchen zu einer verstärkten Thrombozytenaggregation sowie einer Aktivierung von Makrophagen und proinflammatorischen Substanzen und hierüber zu oxidativen Veränderungen im Bereich der Gefäßwand führt (Messner B et al, 2014).

Es konnte eine direkte Korrelation zwischen der Anzahl an Pack-Years und der IMK-Dicke nachgewiesen werden, kamen noch weitere Risikofaktoren zum Rauchen hinzu, wie DM oder art HT, so konnte eine Potenzierung dieses Effektes nachgewiesen werden (Baldassarre D et al, 2009).

2.2.6 Bewegungsmangel

Regelmäßiges Ausdauertraining hat indirekt positive Einflüsse auf das kardiovaskuläre Risikoprofil. Durch eine Erhöhung des basalen Stoffwechselumsatzes wird die Energiebilanz des Körpers verbessert, was das Risiko, an Adipositas zu erkranken, reduziert. Zudem werden das Lipoproteinprofil, die Blutgerinnung, die Insulin-Glukose-Regulation und die Herz-Kreislaufregulation positiv beeinflusst (Deutsches Ärzteblatt, 2000).

Hanefeld M, Fettstoffwechselstörungen, 2002). Physische Aktivität führt zu einer Verbesserung von RR-Werten, BZ-Werten und erhöht den HDL-Cholesterin-Spiegel. In Studien konnte ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang zwischen IMK-Dicke und regelmäßiger physischer Aktivität nachgewiesen werden (Thijssen et al, 2012).

2.2.7 Adipositas

Die Adipositas, von der man ab einem BMI von 30 spricht, ist durch eine exzessive Ansammlung von Fettgewebe im Körper gekennzeichnet und in der Bevölkerung der Industrieländer endemisch verbreitet. In Deutschland sind rund 50 % der erwachsenen Männer und 35 % der erwachsenen Frauen übergewichtig, die Prävalenz nimmt stetig zu. In den Industrieländern werden schätzungsweise 5 % der Gesundheitsausgaben für Adipositas und deren Folgeerkrankungen ausgegeben (Hauner H et al., DAG, 2007).

Wie die bereits 1979 durchgeführte FRAMINGHAM-Studie zeigt, ist Adipositas als eigenständiger KRF anzusehen. Durch eine Adipositas können weitere KRF wie DM oder art HT ausgelöst oder verstärkt werden (Kannel WB et al., 1979). In einer Studie wurde belegt, dass bei adipösen Frauen mittleren Alters ein erhöhter CRP-Spiegel vorlag (Hak AE et al., 1999). In mehreren Studien konnte auch bei metabolisch gesunden übergewichtigen Probanden, d.h. die nicht an art HT, Insulinresistenz oder Hyperlipidämie erkrankt waren, eine Verdickung des IMK im Vergleich zu Normalgewichtigen Probanden nachgewiesen werden (Lara L Robertson et al, 2014).

2.2.8 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie, von der man ab dem Vorliegen von RR-Werten über 140 mmHg systolisch und/oder über 90 mmHg diastolisch spricht, stellt einen der wichtigsten Risikofaktoren für cerebrovaskuläre Ereignisse dar. Eine

unbehandelte Hypertonie führt auch häufig zu chronischem Nierenversagen und peripheren Durchblutungsstörungen. Es konnte gezeigt werden, dass eine exponentielle Beziehung zwischen systolischem arteriellen Druck und kardiovaskulären Krankheitsfolgen besteht (Kowalewski W et al, 2013).

Das Ziel einer jeden antihypertensiven Therapie sollte das Erreichen von normotensiven Werten, d.h. Werten von unter 120/80 mmHg, sein. Hierdurch kann die Anzahl an Folgeerkrankungen der art HT, wie KHK, pAVK und hypertensive Nephropathie, deutlich reduziert werden.

Es wird zwischen der primären Hypertonie, die über 90 % aller Hypertonieerkrankungen ausmacht, und der sekundären Hypertonie, die weniger als 10 % der Hypertonieerkrankungen ausmacht, unterschieden. Sekundäre Hypertonieformen sind die renale Hypertonie (ca. 8 % der Hypertonien) z.B. bei Nierentumoren oder Nierenarterienstenosen, die endokrine Hypertonie (< 1 % aller Hypertonieformen) bei Cushing- oder Conn-Syndrom oder Phäochromozytom sowie die sekundäre Hypertonie bei Aortenisthmusstenose (< 1 %).

Die art HT hat einen negativen Einfluss auf die Vasoreaktivität im Bereich der kleinen zerebralen Blutgefäße, was zu vermehrten mikrovaskulären Läsionen führen kann (Gaseki D et al, 2013).

2.2.9 Hyperurikämie

Harnsäure ist bei Primaten das Endprodukt des Purinabbaus. Eine Hyperurikämie kann zu Gicht führen, hierbei kommt es zu einer Ablagerung der HS in Gelenken, Sehnenscheiden, Schleimbeuteln, der Subkutis und des Nierenmarks (Löffler, Petrides. Biochemie und Pathobiochemie, 2006).

Man unterscheidet die primäre von der sekundären Hyperurikämie.

Die primäre Form ist in über 95 % der Fälle durch eine Störung der tubulären HS-Sekretion bedingt.

Die sekundären Hyperurikämien sind entweder durch vermehrte HS-Bildung, vor allem im Rahmen von Tumorerkrankungen und Zytostatikatherapie, oder

durch verminderte renale HS-Ausscheidung bei Nierenerkrankungen, Diabetes Mellitus oder Einnahme von Saluretika bedingt (Herold G, Innere Medizin, 2013). Vor allem bei Probanden, bei denen eine HU mit anderen Erkrankungen, insbesondere einer art HT kombiniert vorliegt, finden sich in Studien verdickte IMK-Werte (Elsayed A et al, 2010).

2.2.10 Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern und Vorhofflattern

Eine absolute Arrhythmie im Rahmen von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern ist ein wichtiger Risikofaktor für Schlaganfälle. Die Prävalenz der aA liegt bei 1,5 bis 2 % der Gesamtpopulation in den Industrieländern. Die Inzidenz der aA nimmt proportional zum Alter zu. Angesichts dieser Fakten ist es umso wichtiger, den betroffenen Patienten eine effektive und mit möglichst wenigen Nebenwirkungen behaftete Prophylaxe anzubieten. Neben den langjährig angewendeten Kumarinderivaten (Vitamin-K-Antagonisten) gibt es seit einigen Jahren die neuen oralen Antikoagulantien (NOAK). Hier werden direkte orale Thrombininhibitoren (Dabigatran) und direkte orale Faktor-Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban) unterschieden. Bei Probanden, bei denen keine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation, z.B. eine unbeherrschbare art HT vorliegt, sollten diese als Therapie der 1. Wahl angewendet werden. ASS oder die Kombination von ASS mit Clopidogrel bietet nur einen geringen Schutz vor kardioembolischen Ereignissen bei ungefähr äquivalentem Blutungsrisiko. Die NOAK bieten mehr Effizienz und Sicherheit bei deutlich einfacherer Handhabung im Alltag als die Kumarinderivate (Camm AJ et al, 2012).

2.2.11 Gamma-GT-Erhöhung

Gamma-Glutamyl-Transferase ist ein membrangebundenes Enzym, das in zahlreichen Körperzellen vorkommt. Es überträgt den Glutamylrest von Glutathion auf Peptide. Der im Blut bestimmte Anteil der Gamma-GT stammt jedoch ausschließlich aus der Leber (Neumeister B. et al., Klinik Leitfaden

Labordiagnostik, 2003). Studien haben gezeigt, dass eine Gamma-GT-Erhöhung, sogar bei Probanden mit geringem oder gar keinem Alkoholkonsum, einen Risikofaktor für ischämische Insulte darstellt (Higashigama A et al, 2011) und das 10-Jahres-Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen bei Probanden mit erhöhter Gamma-GT erhöht ist (Kim KM et al, 2012). So konnte zum Beispiel bei Patienten mit nicht alkoholtoxischer Fettleber und Gamma-GT-Erhöhung in diesem Rahmen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil festgestellt werden (Martins MC et al, 2010).

Die prognostische Wertigkeit der Gamma-GT auf das kardiovaskuläre Risikoprofil bleibt momentan noch unklar, die Gamma-GT-Erhöhung an sich scheint eher eine untergeordnete Rolle im pathogenetischen Prozess der Arteriosklerose zu spielen (Turgut O et al, 2011). Hier sind sicherlich noch präzisere Studien erforderlich.

2.3 Unbeeinflussbare kardiovaskuläre Risikofaktoren

2.3.1 Lebensalter

Die angiogenetische Funktion wird mit steigendem Alter kontinuierlich beeinträchtigt, woraus ein deutlich erhöhtes Risiko für vaskuläre Erkrankungen beim älteren Menschen besteht (Ballard VL, Edelberg JM, 2007).

Die im Alter stattfindenden Veränderungen im Bereich der Angiogenese finden auf molekularer, zellulärer und physiologischer Ebene der Regulationsmechanismen statt. Diese zahlreichen Veränderungen führen zu einer verzögerten und beeinträchtigten Neovaskularisation (Edelberg JM, Reed MJ, 2003).

Angeichts der demographischen Entwicklung in den Industrieländern mit einer immer älter werdenden Bevölkerung wird die Anzahl an vaskulären Erkrankungen auch in Zukunft sicherlich weiter ansteigen. Im Deutschen Ärzteblatt wurde 2008 von *Foerch C et al* eine Studie zur Vorausberechnungen der zu erwartenden Schlaganfallzahlen bis 2050 im Bundesland Hessen publiziert. Laut dieser Studie ist angesichts des demographischen Wandels mit einer deutlichen Zunahme der Fallzahlen, was den Schlaganfall angeht, zu rechnen. Hier erscheint eine effiziente Primärprävention extrem wichtig.

2.3.2 Geschlecht und sozioökonomischer Status

In den Industrieländern sind vaskuläre Erkrankungen die Haupttodesursache bei Frauen über 50 Jahren. Epidemiologie, Symptomatik und das Fortschreiten der vaskulären Erkrankungen sind jedoch bei Frauen und Männer sehr unterschiedlich. Bei Frauen beginnt die Entstehung vaskulärer Erkrankungen im Schnitt 10 Jahre später als bei Männern, meist nach Einsetzen der Menopause, wo der positive Effekt auf die Endothelfunktion durch den Östrogeneinfluss vermindert wird (Taddei S et al., 1996).

Die einzelnen Risikofaktoren haben einen unterschiedlichen Stellenwert bei beiden Geschlechtern. Bei Männern spielt die Hypercholesterinämie eine entscheidende Rolle, während bei Frauen eher die arterielle Hypertonie und der Diabetes, oder die Kombination von Beiden, eine entscheidende Rolle für das kardiovaskuläre Risikoprofil spielen. Aufgrund der geschlechtsspezifischen Relevanz der unterschiedlichen KRF sollten auch geschlechtsspezifische Therapiekonzepte erarbeitet werden. Eine Hormonersatztherapie bei Frauen wird weiterhin kontrovers diskutiert, was das Risiko vaskulärer Ereignisse angeht (Vitale C et al., 2007).

2.3.3 Familiäre Prädisposition

Schlaganfälle kommen bei Verwandten ersten Grades von Schlaganfallpatienten mit einer Häufigkeit von fast 40 % vor, während in der Normalbevölkerung, je nach geographischen und anderen Faktoren, die Häufigkeit von Schlaganfällen bei 3 bis 12 % liegt (Hertzberg VS et al., 2002). Eine 2005 in Schweden durchgeführte Studie untersuchte Verwandte ersten Grades von Probanden mit erstmalig stattgehabtem zerebrovaskulären Ereignis. Bei diesen zeigte sich eine erhöhte Prävalenz von Schlaganfällen, TIAs und arterieller Hypertonie gegenüber den Verwandten ersten Grades von Probanden der Kontrollgruppe ohne zerebrovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte (Lindgren A et al., 2005).

2.3.4 Lipoprotein (a)- Erhöhung

Lipoprotein (a) wurde erstmalig 1963 von Berg et al. als „lipoprotein associated antigen“ beschrieben. Seine Rolle bei der Entstehung der Arteriosklerose wurde jedoch erst in den Achtziger Jahren des 20. Jahrhunderts von Walton nachgewiesen. Der Normwert für die Plasmakonzentration von Lipoprotein (a) liegt im Bereich bis 30 mg/dl. Diese ist genetisch determiniert und kaum durch

diätetische und medikamentöse Maßnahmen oder Gewichtsabnahme zu beeinflussen (Langsted A et al, 2014).

Lp(a) ist in die zelluläre und die humorale Immunantwort und somit in die autoimmunen Prozesse der Atherogenese involviert. In Studien wurde gezeigt, dass bei Patienten mit einer erhöhten Plasmakonzentration von Lp(a) ein deutlich erhöhtes Risiko für prämaturne Arteriosklerose, Verdickung des IMK und einer erhöhten Inzidenz von kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen besteht.

Kontrovers diskutiert wird, ob eine isolierte Lp(a)-Erhöhung ohne Vorliegen von anderen KRF (z.B. arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie) von klinischer Relevanz ist (Grebe MT et al, 2007).

Nur wenige Studien belegen einen Zusammenhang zwischen isolierter Lp(a)-Erhöhung und IMK-Verdickung (Calmarza P et al, 2012).

2.3.5 Homocysteinerhöhung

Homocystein (α -Amino- γ -mercaptobutyrat) ist eine Aminosäure und entsteht durch Abspaltung der Methylgruppe von Methionin als Zwischenprodukt des Methioninstoffwechsels. Der Metabolismus des Homocysteins ist abhängig von den Vitaminen B6, B12 und Folsäure. Erhöhte Serumspiegel können einerseits genetisch bedingt sein (z.B. Homocystinurie mit Störung der Cystathioninsynthaseaktivität), andererseits auch bei Vitaminmangelzuständen, Stoffwechselstörungen (z.B. Hypothyreose, Niereninsuffizienz) oder Therapie mit Methotrexat, das in den Folsäurestoffwechsel eingreift, vorkommen.

Die Studienlage, was den Einfluss einer Hyperhomocysteinämie auf das kardiovaskuläre Risikoprofil angeht, bleibt kontrovers. Der erhöhte HOM-Spiegel kann wohl indirekt über einen erniedrigten S-Adenosyl-Methionin-Spiegel zu einer unzureichenden Methylinierung und somit zu einer Schädigung des vaskulären Endothels führen (Cacciapuoti F et al, 2011).

2.3.6 Fibrinogenerhöhung

Fibrinogen ist ein in der Leber aus 400 bis 700 Aminosäuren gebildetes Akute-Phase-Protein und kann möglicherweise durch Erhöhung der Plasmaviskosität und verstärkte Thrombozytenaggregation, d.h. über proinflammatorische Prozesse, zu subklinischen arteriosklerotischen Wandveränderungen und IMK-Verdickung führen (Green D et al, 2009).

FIBR spielt eine Schlüsselrolle in der Hämostase, ist aber auch in Infektions- und Wundheilungsprozesse mit eingebunden. FIBR kann über eine Interaktion mit Makrophagen, glatten Muskelzellen und Endothelzellen zur Plaquebildung beitragen (Birong Z et al, 2013).

2.3.7 CRP- Erhöhung

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Akute-Phase-Protein, welches das Komplementsystem aktiviert und zu β -Globulinen gehört. Es kommt bei Gesunden nur in sehr geringer Konzentration vor. Von den ca. 30 an der Entzündungsreaktion beteiligten Molekülen hat es die größte differentialdiagnostische Aussagekraft (Löffler, Petrides. Biochemie und Pathobiochemie, 2006).

Die Produktion von verschiedenen Akute-Phase-Proteinen, wie beispielsweise CRP, wird durch Entzündungsmediatoren induziert, die im Rahmen inflammatorischer Prozesse bei der Atherogenese in der Gefäßwand nachzuweisen sind (Abdelmouttaleb I et al., 1999).

Rezente Studien konnten einen Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Spiegeln und IMK-Verdickung belegen (Cao JJ et al, 2007; Ock SY et al, 2013).

3 Fragestellung der Arbeit

Diese Arbeit versucht zu beantworten, welchen Einfluss verschiedene als kardiovaskuläre Risikofaktoren bezeichnete Komponenten auf die Entstehung mikro- bzw. makrovaskulärer Veränderungen nehmen.

Hat die IMK wirklich einen prädiktiven Wert auf das kardiovaskuläre Risikoprofil im Allgemeinen oder ist er nur sinnvoll, was makroangiopathische Prozesse angeht?

Gibt es verschiedene Entstehungsmechanismen für mikro- und makroangiopathische Veränderungen der Gefäßwände, und ist die IMK-Dicke eventuell nur sinnvoll für die Abschätzung von makroangiopathischen Veränderungen?

Besteht eine Korrelation zwischen bestimmten Laborwerten, der IMK und dem Ausmaß einer subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie?

Muss angenommen werden, dass bei mikro- und makroangiopathischen Veränderungen ein komplett anderer Entstehungsmechanismus zugrunde liegt und der IMK nur für die Makroangiopathie als prädiktiver Faktor zu werten ist?

Gibt es eine Korrelation zwischen der IMK-Dicke und zerebraler Mikroangiopathie oder sind es andere Faktoren, die zur Entstehung der Mikroangiopathie beitragen?

Die Arbeit wird anhand von Laborwerten, Messungen der IMK-Dicke per Ultraschall und CT-Untersuchungen des Schädels versuchen, die oben gestellten Fragen zu beantworten.

4 Patienten und Methodik

4.1 Patienten

4.1.1 Auswahl der Patienten

Die Klinik für Neurologie der SHG-Klinik Merzig betreut pro Jahr etwa 350 Patienten mit Schlaganfällen oder TIAs. Eingeschlossen wurden als Patientengruppe 50 Patienten mit Schlaganfall oder TIA, die sich im Zeitraum zwischen Januar und Juni 2005 aufgrund dieser Erkrankung in stationärer neurologischer Therapie in der SHG Klinik Merzig befanden.

Die Patientengruppe wird in Kollektiv 1 und Kollektiv 2 unterteilt, wobei Kollektiv 1 die Patienten mit einem manifesten Schlaganfall und Kollektiv 2 die Patienten mit einer TIA erfasst.

30 Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen, (z. B. Bandscheibenvorfällen, Kopfschmerzen, Enzephalomyelitis disseminata oder funktionellen Störungen), deren Anamnese bezüglich kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse leer war, wurden als Kontrollgruppe in die Studie mit eingeschlossen. Diese Patienten befanden sich in den gleichen Zeiträumen wie die Patientengruppe in stationärer neurologischer Therapie in der SHG Klinik Merzig. Die Kontrollgruppe wird als Kollektiv 3 bezeichnet.

Die radiologische Abteilung des Hauses besitzt ein 16-Zeiler-CT-Gerät sowie einen Kernspintomographen mit 1,5 Tesla. Die Differenzierung zwischen Schlaganfall oder TIA erfolgte durch bildmorphologische Diagnostik in Form von cranieller Computertomographie (CCT) und diffusionsgewichteter cranieller Magnetresonanztomographie (DWI).

Da auch die Gamma-GT in beiden Kollektiven bestimmt wurde, wurden Patienten mit einer vorbekannten Leberschädigung oder übermäßigem

Alkoholkonsum (> 40 Gramm pro Tag) nicht in die Studie eingeschlossen. Moderater Alkoholkonsum ist im deutschsprachigen Raum definiert als Konsum von bis zu 20 Gramm pro Tag für Frauen und bis zu 40 Gramm pro Tag für Männer (Singer, Manfred V. et al, 2002).

Was die Cholesterinwerte angeht, so wurde lediglich das Gesamtcholesterin, ohne Differenzierung zwischen HDL- und LDL- Cholesterin, bestimmt.

4.1.2 Erfasste Patientendaten

Allgemeine Patientendaten:

Alter, Geschlecht, Diagnose

Klinikbezogene Daten:

- Form der zerebralen Ischämie (lakunär, territorial, embolisch, TIA, kryptogen) anhand der CCT- und DWI-Befunde sowie Ausmaß einer vorliegenden SAE
- Laborwerte (Gesamtcholesterin, Triglyzeride, Lipoprotein (a), Fibrinogen, Harnsäure, Homocystein, HbA1c, CRP, Gamma-GT)
- Kardiovaskuläres Risikoprofil (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyper- und Dyslipidämie, Hyperurikämie, Adipositas, Nikotinabusus, positive Familienanamnese, absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, offenes Foramen ovale, KHK)

Daten zur Duplexsonographie der Carotiden:

IMK-Dicke rechts und links sowie IMK-Mittelwert, Vorhandensein von Plaques, Echogenität und Größe der Plaques, Stenosegrad der ACC oder ACI in Prozent, gemessen anhand der maximalen Erhöhung der Flußgeschwindigkeit. Diese Daten wurden jeweils vom gleichen Untersucher erhoben.

4.2 Methoden

Zur Ermittlung der Patientendaten wurden anamnestische Angaben der Patienten zu Vorerkrankungen und vorliegenden KRF verwendet. Die Laborparameter wurden allesamt im Zentrallabor der SHG-Gruppe in Völklingen bestimmt und nüchtern abgenommen. Die bildgebende Diagnostik wurde in der radiologischen Abteilung der SHG Klinik Merzig durchgeführt.

4.2.1 Laborwerte-Normbereiche

Die folgende Tabelle zeigt die im Zentrallabor des SHG-Konzerns in Völklingen festgelegten Normwerte der verschiedenen untersuchten Laborparameter.

Tabelle 2: Normwerte der Laborparameter

CHOL:	< 200 md/dl	CRP :	<0.5 mg/dl
TRIG:	< 200 mg/dl	FIBR :	200 - 400 mg/dl
HS Frauen:	< 6,4 mg/dl	HbA1c :	4,3 - 5,9 %Hb
HS Männer :	< 8,4 mg/dl	γ -GT Männer :	10 – 66 U/l
HOM :	6,3 – 15 μ mol/l	γ -GT Frauen :	10 – 39 U/l
Lp(a) :	<30 mg/dl		

4.2.2 Normwerte Intima-Media-Dicke

Die IMD-Werte der ACC sind vom Alter der Probanden abhängig. Die Referenzwerte für die IMD der ACC variieren je nach untersuchtem Kollektiv. Bei den 20- bis 40- jährigen Personen liegt die IMD durchschnittlich bei 0,5 mm, während sie bei 60- bis 70- jährigen Personen im Durchschnitt 0,9 mm beträgt (Rubba et al., 1994; Ludwig et al., 2003). Eine IMD-Progression von 0,1 mm pro Lebensdekade wird als normal angesehen (Bots ML et al., 1997). Das Alter und die arterielle Hypertonie sind die Faktoren, die am meisten Einfluss auf die IMK-Progression nehmen. Laut neueren Studien hat sich vor allem bei Probanden mit moderatem bis hohem kardiovaskulärem Risikoprofil die Messung der IMD als sinnvoll erwiesen (Lee CJ et al, 2013).

In einer Studie von 2001 wurde ein gesundes Kollektiv von 112 Probanden ohne KRF untersucht. Hierbei ergab sich für die Altersgruppe von 40 bis 54 Jahren ein IMK-Normwert von 0,79 mm bei Männern und 0,7 mm bei Frauen. In der Altersgruppe von 55 bis 70 Jahren ergab sich bei Männern ein IMK-Normwert von 0,87 mm, bei Frauen lag der IMK-Normwert bei 0,82 mm. Als pathologischer IMD-Wert wurde bei Männern zwischen 40 und 70 Jahren eine IMD > 1 mm festgelegt, bei Frauen zwischen 40 und 54 Jahren eine IMD von > 0,85 mm und bei Frauen zwischen 55 und 75 Jahren eine IMD von > 1 mm (Temelkova-Kurktschiev T et al., 2001). Ein IMK von mehr als 0,9 mm oder das Vorhandensein von Plaques in der ACC gilt als Marker für eine subklinische Arteriosklerose (Mancia G et al, 2013).

In einer 2008 veröffentlichten Studie von *Juonala et al.* wurden 2265 Frauen und Männer zwischen 24 und 39 Jahren untersucht, um einen Mittelwert für die IMD in dieser Altersklasse zu ermitteln. Hierbei wurde für Männer ein Durchschnittswert von 0,592 +/- 0,10 mm und für Frauen ein Durchschnittswert von 0,552 +/- 0,08 mm ermittelt.

4.2.3 Ultraschalldiagnostik der Carotiden zur Bestimmung der IMD

Die Bestimmung der IMD der ACC erfolgte mit der 5-7 MHz-Sonde eines hochauflösenden Ultraschallgerätes der Firma Toshiba. Die Bestimmung der IMD wurde im B-Mode an der sondenfernen Gefäßwand der ACC beidseits etwa 2-3 cm proximal der Carotisbifurkation und durch den gleichen, erfahrenen Untersucher durchgeführt.

In einer 2008 veröffentlichten Studie von *Velazquez F et al.* wurde die IMD von 40 Patienten, die von 2 verschiedenen Untersuchern gemessen worden war, verglichen. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied des mittleren IMD-Wertes. Somit hat sich die IMD-Messung als akkurate und reproduzierbare Untersuchungstechnik bewährt.

Die bei der Duplexsonographie festgestellten Plaques, die umschriebene, lokale Ausbuchtungen der Gefäßwand ins Gefäßlumen darstellen, wurden bezüglich ihrer Echogenität und Größe dokumentiert. Bezüglich der Echogenität wurde zwischen echoarmen, echoreichen und echogemischten Plaques unterschieden. Bezüglich der Plaquegröße wurde zwischen kleinen Plaques (Durchmesser < 1,5 mm) und großen Plaques (Durchmesser > 1,5 mm) differenziert.

In Studien konnte ein Zusammenhang zwischen IMK-Verdickung und der Anzahl der vorliegenden Plaques festgestellt werden (Sutton-Tyrrell K et al., 1992; Li R et al., 1996).

4.3 EDV und Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte unter Verwendung des Statistikprogramms „Statview for Windows“ (Version 5.0) der Firma Abacus Concepts.

Vergleiche zwischen den einzelnen Kollektiven erfolgten mit dem Mann-Whitney-U-Test und dem Kruskal-Wallis-Test. Das statistische Signifikanzniveau wurde für alle Tests auf 5% festgelegt, d.h. ein Testergebnis wurde als statistisch signifikant gewertet, wenn $p < 0,05$ beobachtet wurde.

Zur Korrelationsanalyse wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Zur Beschreibung der Korrelation wurde folgende Einteilung gewählt:

- 0 = $r < 0,2$: keine Korrelation
- 0,2 = $r < 0,5$: schwache Korrelation
- 0,5 = $r < 0,8$: mittlere Korrelation
- 0,8 = $r = 1$: hohe Korrelation

5 Ergebnisse

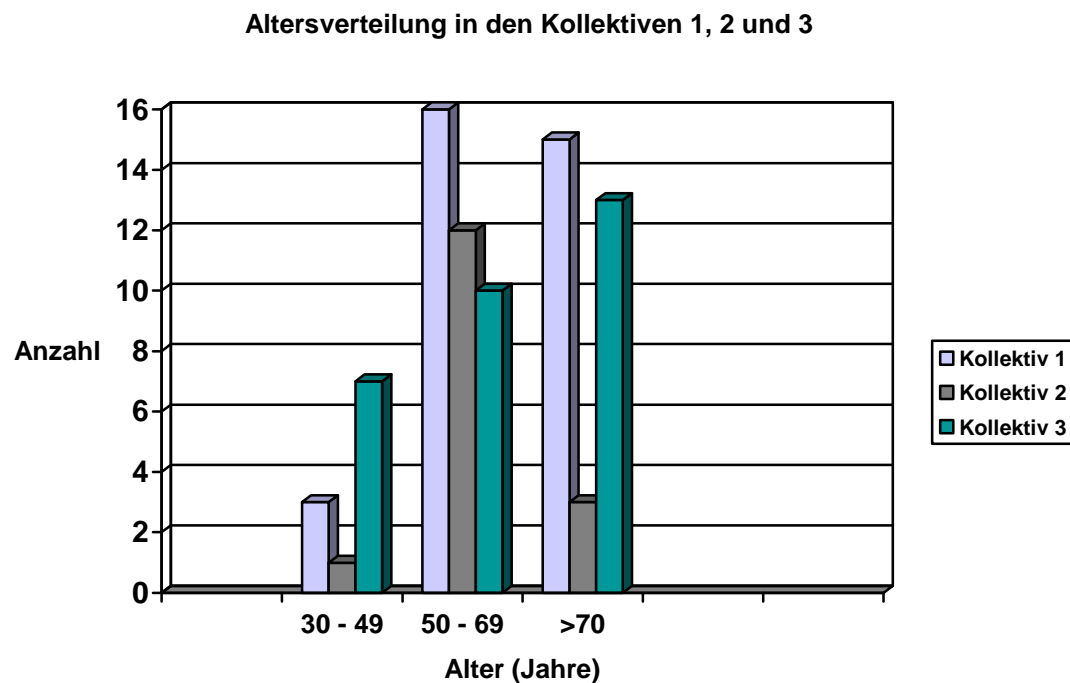
5.1 Allgemeine Patientendaten

5.1.1 Altersverteilung

In den Kollektiven 1 und 2 (Patientengruppe), bestehend aus 50 Probanden im Alter von 31 bis 82 Jahren, lag der Altersdurchschnitt bei 64 +/- 11 Jahren.

Im Kollektiv 1 mit 34 Patienten zwischen 31 und 77 Jahren betrug der Altersdurchschnitt 65 +/- 11 Jahre, im Kollektiv 2 mit 16 Patienten zwischen 38 und 82 Jahren betrug der Altersdurchschnitt 63 +/- 10 Jahre. Im Kollektiv 3 (Kontrollgruppe) mit 30 Probanden im Alter von 33 bis 80 Jahren lag der Altersdurchschnitt bei 60 +/- 13 Jahren.

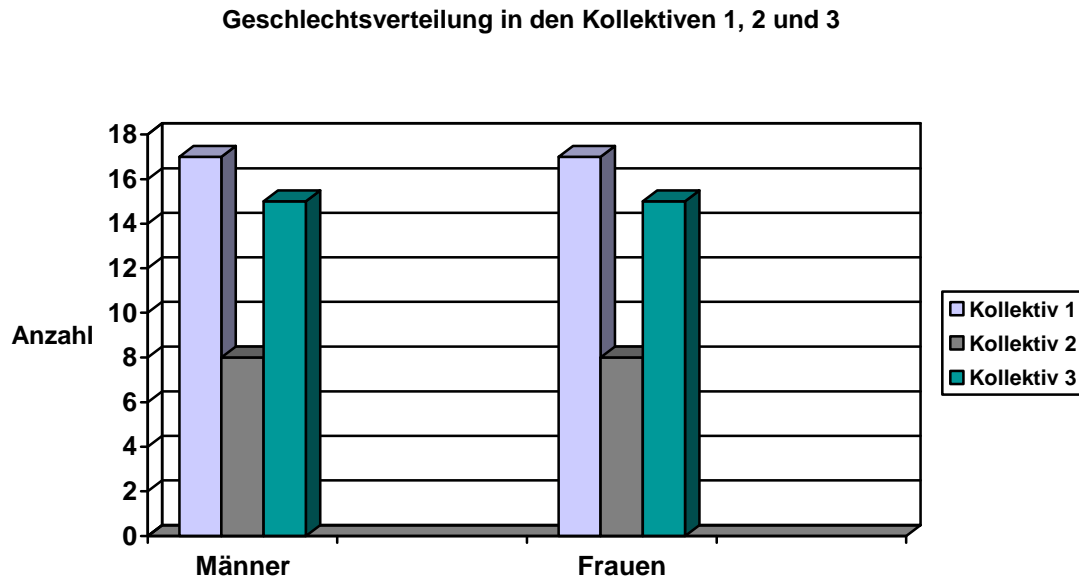
Abbildung 1: Altersverteilung in den Kollektiven 1, 2 und 3



5.1.2 Geschlechtsverteilung

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 25 Frauen (50%) und 25 Männern (50%) zusammen, wobei sich in Kollektiv 1 17 Männer (50%) und 17 Frauen (50%) finden, in Kollektiv 2 8 Männer (50%) und 8 Frauen (50%). Das Kollektiv 3 besteht aus 15 Frauen (50 %) und 15 Männern (50%).

Abbildung 2: Geschlechtsverteilung in den Kollektiven 1, 2 und 3



5.1.3 Verteilungsmuster der Ätiologie der ischämischen Ereignisse in Kollektiv 1 und 2

Bei allen 50 Patienten in Kollektiv 1 und 2 wurde ein CCT durchgeführt.

Bei 32 Patienten der Kollektive 1 und 2 wurde zudem eine MRT in Diffusionsrichtung zur Diagnosesicherung und Festlegung des Ausmaßes des Infarktareals durchgeführt.

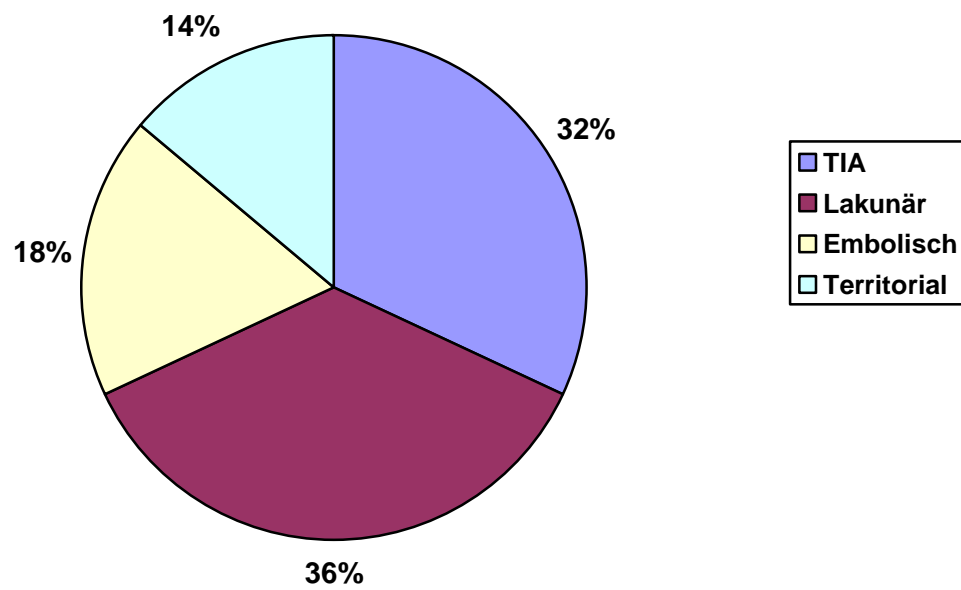
Das Ausmaß einer vorhandenen SAE (keine, leichte, mittelgradige und schwere SAE) im CCT wurde von uns so übernommen, wie es vom Radiologen der hiesigen Klinik in den Befunden beschrieben wurde, da die bisherige Studienlage zu diesem Thema sehr dürftig ist.

In den Kollektiven 1 und 2 hatten 27 Patienten eine SAE (54 %), davon 17 (63%) eine leichte SAE, 4 (15%) eine mittelgradige SAE und 6 (22%) eine schwere SAE.

In Kollektiv 3 war eine bildgebende Diagnostik des Schädels meist nicht notwendig, die Durchführung einer CCT zu Studienzwecken war aufgrund der hohen Strahlenbelastung ethisch nicht vertretbar.

Kollektiv 1 besteht aus 34 Patienten (68 %), die einen manifesten Schlaganfall erlitten hatten, Kollektiv 2 besteht aus 16 Patienten (32 %), die eine TIA erlitten hatten. In der folgenden Abbildung 3 wird das Verteilungsmuster der Ätiologien der ischämischen Ereignisse aufgeführt. Bei den Patienten mit embolischen Infarkten ist die Ätiologie als kardioembolisch bei im Aufnahme- oder Langzeit-EKG nachgewiesenem intermittierendem oder chronischem Vorhofflimmern anzusehen.

Abbildung 3: Verteilungsmuster der Ätiologie der ischämischen Ereignisse



5.1.4 Begleiterkrankungen

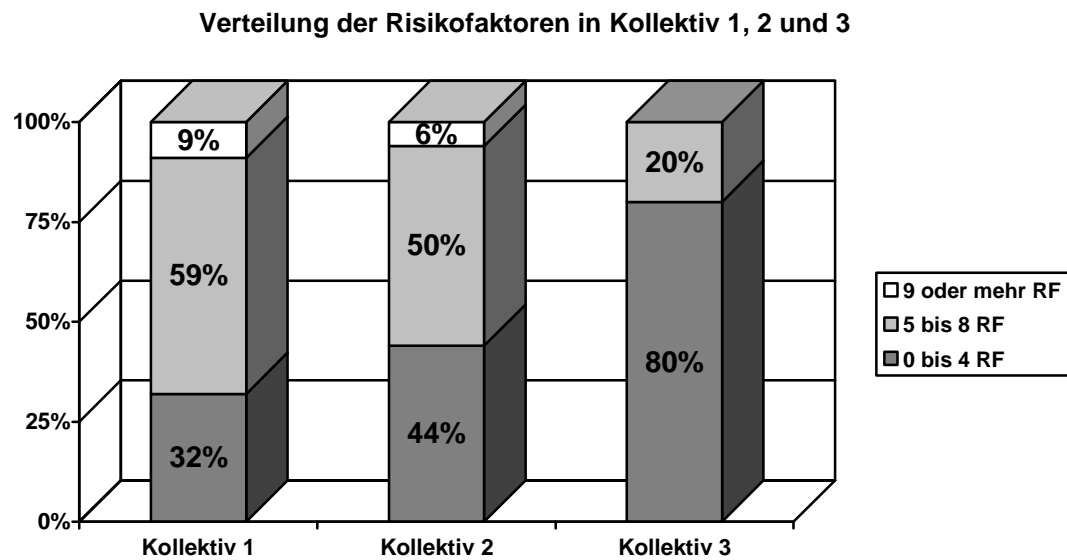
In der folgenden Tabelle sind die Häufigkeiten möglicher Risikofaktoren und Begleiterkrankungen in den 3 Kollektiven aufgeführt.

Tabelle 3: Kardiovaskuläres Risikoprofil in den Kollektiven

	1	2	3
Diabetes mellitus	41,2 %	31,3%	6 %
Arterielle Hypertonie	70,6 %	75 %	50 %
Hyperlipidämie	55,8 %	81,3 %	50 %
Positive Familienanamnese	17,6 %	31,3 %	16 %
Lipoprotein(a)-Erhöhung	29,5 %	25 %	33 %
Fibrinogen-Erhöhung	29,5 %	18,8 %	36 %
Homocysteinerhöhung	32,4 %	37,5 %	23 %
Adipositas	70,6 %	62,5 %	43 %
Nikotinabusus	38,2 %	43,8 %	26 %
Gamma-GT-Erhöhung	38,2 %	25 %	0 %
Hyperurikämie	29,4 %	31,3 %	6 %
Vorhofflimmern	8,8 %	12,5 %	0 %
KHK	14,7 %	25 %	10 %

In der folgenden Abbildung wird die Anzahl der verschiedenen Risikofaktoren pro Patient in den 3 Kollektiven gezeigt.

Abbildung 4: Verteilung der Anzahl der Risikofaktoren in Kollektiv 1,2 und 3



5.2 Untersuchungsergebnisse

5.2.1 Labor

Die folgende Tabelle zeigt die durchschnittlichen Laborwerte in den einzelnen Kollektiven.

Tabelle 4: Ergebnisse der Laborwerte

	Kollektiv 1 N = 34	Kollektiv 2 N = 16	Kollektiv 3 N = 30	P-Wert	Signifikanz
Cholesterin	203,3 +/- 37,1	191 +/- 42,3	201,5 +/- 44,6	0,6394	keine
CRP	0,62 +/- 0,62	0,39 +/- 0,34	0,15 +/- 0,15	<0,0001	**
Fibrinogen	368,1 +/- 122,3	350,8 +/- 98,9	360,2 +/- 101,9	0,9124	keine
Gamma - GT	60,7 +/- 97,8	39,8 +/- 28,1	22,2 +/- 10,0	0,0005	**
Harnsäure	5,9 +/- 1,7	6,4 +/- 2,6	4,5 +/- 1,0	0,0003	**
HbA1c	6,2 +/- 0,9	5,8 +/- 0,8	5,5 +/- 0,5	0,0026	**
Homocystein	15,3 +/- 12,2	16,5 +/- 10,5	11,4 +/- 4,3	0,2336	keine
Lipoprotein (a)	30,5 +/- 32,9	29,6 +/- 42,9	27,4 +/- 22,1	0,5375	keine
Triglyzeride	168,7 +/- 108,5	132,9 +/- 63,7	143,9 +/- 93,5	0,5567	keine

Das **CRP**, die **γ -GT**, die **Harnsäure** und der **HbA1c** waren in den Kollektiven 1 und 2 signifikant höher als im Kollektiv 3 (p-Wert < 0,05), Kruskal-Wallis-Test.

* signifikant p < 0,05

** hochsignifikant p < 0,01

5.2.2 Duplexsonographie der Carotiden

5.2.2.1 Intima-Media-Dicke

Die folgende Tabelle zeigt die durchschnittlichen IMK-Werte rechts und links sowie den mittleren IMK-Wert in den Kollektiven 1, 2 und 3. Es zeigten sich signifikante Unterschiede der IMK rechts zwischen dem Kollektiv 1 sowie dem Kollektiv 2 und dem Kollektiv 3 sowie der IMK links zwischen dem Kollektiv 1 und dem Kollektiv 3.

Ausserdem zeigte sich ein signifikanter Unterschied der mittleren IMK zwischen dem Kollektiv 1 und dem Kollektiv 3.

Tabelle 5: IMD Kollektive 1, 2 und 3

	Kollektiv 1	Kollektiv 2	Kollektiv 3
IMK rechts (mm)	0,874 +/- 0,239	0,875 +/- 0,334	0,667 +/- 0,183
IMK links (mm)	0,924 +/- 0,314	0,775 +/- 0,328	0,693 +/- 0,232
IMK mittel (mm)	0,899 +/- 0,262	0,825 +/- 0,320	0,681 +/- 0,197

p-Werte: IMKre 1 / IMKre 3 = **0,005**; IMK re 1 / IMKre 2 = 0,7081; IMKre 2 / IMKre 3 = **0,0436**. IMKli 1 / IMKli 3 = **0,0042**; IMKli 1 / IMKli 2 = 0,0941; IMKli 2 / IMKli 3 = 0,6529. IMKmittel 1 / IMKmittel 3 = **0,0008**; IMKmittel 1 / IMKmittel 2 = 0,2083; IMKmittel 2 / IMKmittel 3 = 0,2260 (Mann-Whitney-U-Test)

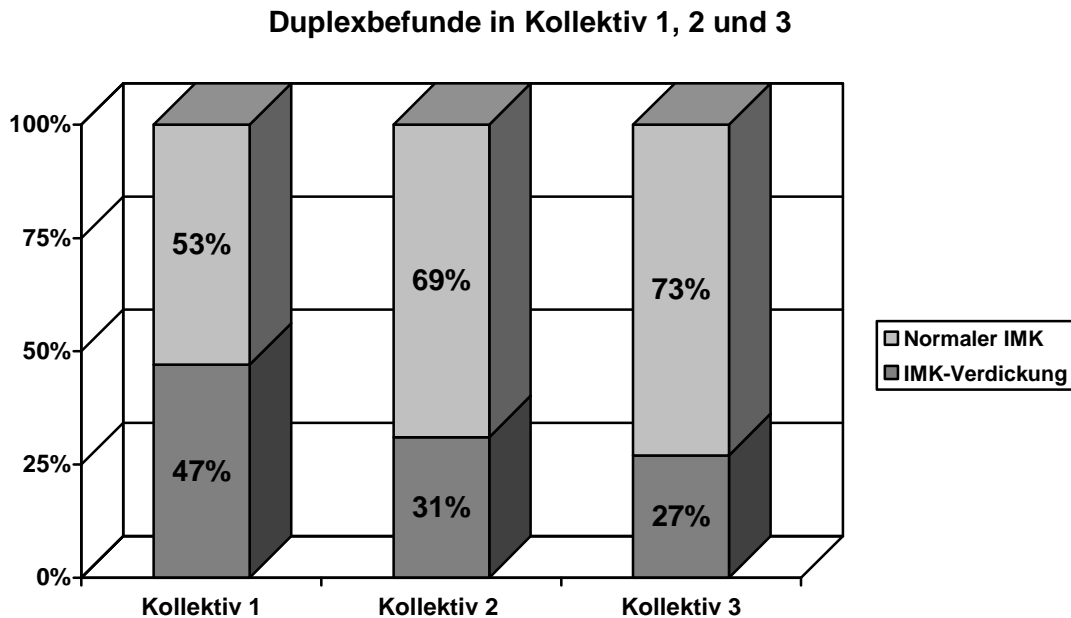
In den Patientenkollektiven zeigte sich bei 21 Patienten (42 %) eine IMK-Verdickung, davon bei 16 Patienten (47 %) im Kollektiv 1 und 5 Patienten (31 %) im Kollektiv 2.

Im Kollektiv 3 zeigte sich bei 8 Patienten (27 %) eine IMK-Verdickung.

Auf das Gesamtkollektiv von 80 Patienten bezogen hatten insgesamt 29 Patienten (36 %) eine IMK-Verdickung.

Die folgende Abbildung dient der Veranschaulichung dieser Ergebnisse.

Abbildung 5: Duplexbefunde in Kollektiv 1, 2 und 3



Von den 21 Patienten aus den Patientenkollektiven, die eine IMK-Verdickung hatten, fand sich bei 12 Patienten (57 %) auch eine SAE, 9 Patienten (43 %) mit verdicktem IMK hatten keine SAE.

Bei den 29 Patienten mit normalem IMK aus den Patientenkollektiven zeigte sich bei 15 Patienten (52 %) eine SAE, bei den restlichen 14 Patienten (48 %) konnte keine SAE im CCT nachgewiesen werden.

Tabelle 6: IMK bei Probanden mit und ohne SAE

		Duplexsonographie	
		IMK verdickt	IMK normal
CCT	SAE	55 %	45 %
	Keine SAE	45 %	55 %

Somit besteht keine Korrelation zwischen der IMK-Dicke und dem Vorliegen einer SAE.

Die folgenden Abbildungen und Tabellen sollen zum einen das Risikoprofil der Probanden mit und ohne SAE veranschaulichen, zum anderen einen Vergleich der Laborwerte in den beiden Gruppen ermöglichen.

Abbildung 6: Verteilung der Risikofaktoren bei Probanden mit und ohne SAE

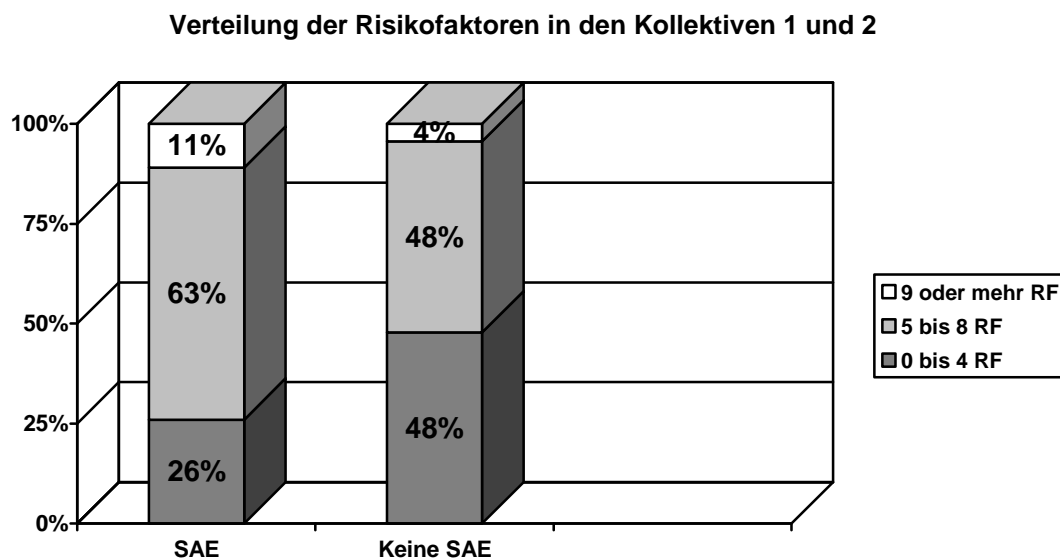


Tabelle 7: Risikoprofil bei Probanden mit und ohne SAE

	SAE	Keine SAE
Diabetes mellitus	41 %	34,8 %
Arterielle Hypertonie	81,5 %	60,8 %
Dyslipidämie	63 %	65,2 %
Positive Familienanamnese	18,5 %	26 %
Lipoprotein(a)-Erhöhung	26 %	30,4 %
Fibrinogen-Erhöhung	33,3 %	17,4 %
Homocysteinerhöhung	40,8 %	26,1 %
Adipositas	67 %	69,5 %
Nikotinabusus	41 %	39 %
Gamma-GT-Erhöhung	29,7 %	39,1 %
Hyperurikämie	37 %	21,7 %
Vorhofflimmern	7,4 %	13 %
KHK	29,6 %	4,3 %
CRP-Erhöhung	40,8 %	26,1 %

Tabelle 8: Vergleich der Laborparameter, des Alters und des mittlerem IMK bei Probanden mit und ohne SAE

	SAE N = 27	Keine SAE N = 23	P-Wert	Signifikanz
Cholesterin	193,4 +/- 38,7	206,4 +/- 38,5	0,2800	keine
CRP	0,55 +/- 0,54	0,55 +/- 0,58	0,7334	keine
Fibrinogen	373,6 +/- 113	349,6 +/- 117,5	0,5206	keine
Gamma - GT	44,0 +/- 27,07	65,6 +/- 18,26	0,8916	keine
Harnsäure	6,4 +/- 2,4	5,7 +/- 1,4	0,4536	keine
HbA1c	6,1 +/- 0,8	6,1 +/- 1,0	0,7334	keine
Homocystein	15,8 +/- 9,1	15,5 +/- 14,1	0,2844	keine
Lipoprotein (a)	30,5 +/- 39,7	29,8 +/- 32,0	0,6196	keine
Triglyzeride	167,8 +/- 91,3	144,9 +/- 104,5	0,2508	keine
IMK mittel	0,902 +/- 0,281	0,843 +/- 0,284	0,6544	keine
Alter	66,5 +/- 10,5	62,6 +/- 11,2	0,1730	keine

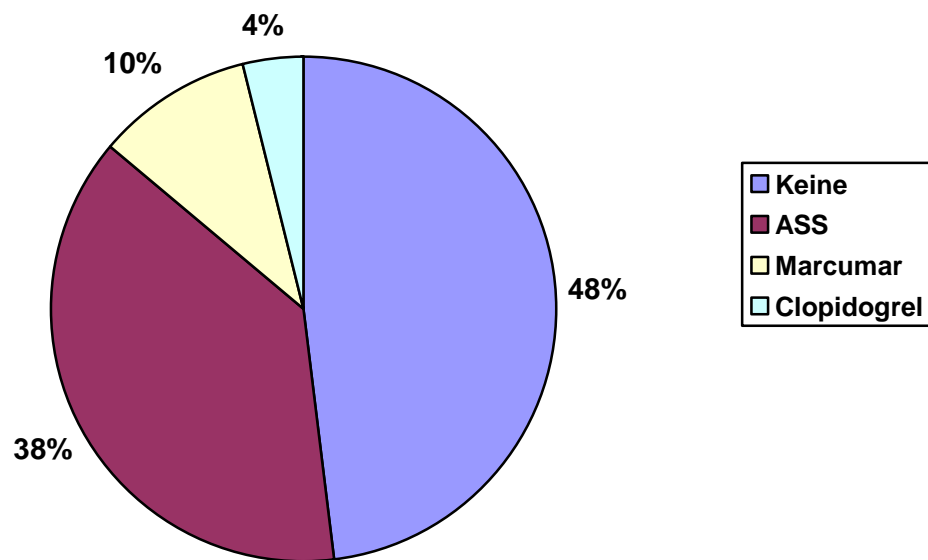
Von den labortechnisch messbaren RF gibt es also bei keinem einen signifikanten Unterschied zwischen Probanden mit und Probanden ohne SAE.

* signifikant $p < 0,05$

** hochsignifikant $p < 0,01$

26 Patienten (52 %) aus den Kollektiven 1 und 2 hatten zum Zeitpunkt des ischämischen Ereignisses eine Sekundärprophylaxe in der Vormedikation, davon 19 Patienten (38 %) ASS und 2 Patienten (4 %) Clopidogrel. 5 Patienten (10 %) waren aufgrund chronischen oder intermittierenden Vorhofflimmerns oral antikoaguliert.

Abbildung 7: Verteilung der Sekundärprophylaxe vor Ereignis in Kollektiv 1 und 2



Die folgenden Tabellen 9 und 10 zeigen die Messergebnisse der IMD der ACC nach dem Alter gestaffelt in den 3 Kollektiven.

Tabelle 9: Altersverteilung IMD Patientenkollektiv (Kollektiv 1 und 2)

Alter (Jahre)	N	IMK rechts (mm)	IMK links (mm)	IMK mittel (mm)
30 bis 49	4	0,450 +/- 0,100	0,450 +/- 0,058	0,450 +/- 0,071
50 bis 69	28	0,843 +/- 0,236	0,814 +/- 0,279	0,829 +/- 0,231
> 70	18	0,995 +/- 0,244	1,037 +/- 0,318	1,016 +/- 0,274
Σ	50			

Tabelle 10: Altersverteilung IMD Kollektiv 3

Alter (Jahre)	N	IMK rechts (mm)	IMK links (mm)	IMK mittel (mm)
30 bis 49	7	0,471 +/- 0,111	0,514 +/- 0,227	0,493 +/- 0,164
50 bis 69	11	0,645 +/- 0,151	0,682 +/- 0,194	0,664 +/- 0,157
> 70	12	0,800 +/- 0,128	0,808 +/- 0,211	0,808 +/- 0,157
Σ	30			

Hier zeigt sich deutlich die mit steigendem Alter auftretende IMK-Progression.

In Tabelle 11 zeigt sich, dass ein signifikanter Unterschied der IMD zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv in der Gruppe der über 70-jährigen Probanden besteht.

Tabelle 11: Vergleich p-Werte der IMD zwischen Kollektiv 1, 2 und 3 nach Alter gestaffelt

Alter (Jahre)	N	IMK rechts	IMK links	IMK mittel
30 bis 49	11	0,7055	0,9850	0,8501
50 bis 69	39	0,0115	0,1663	0,0180
> 70	30	<0,001	0,0005	0,0001
Σ	80			

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die mittlere IMD in verschiedenen Kollektiven. Signifikante Unterschiede in der IMD zeigen sich zwischen Hypertonikern und Probanden mit normalen RR-Werten, Adipösen und Normalgewichtigen sowie zwischen Probanden mit erhöhtem und Probanden mit normalem CRP.

Tabelle 12: Mittlere IMD bei Patienten mit und ohne Statin vor Ereignis in Kollektiv 1 und 2

	N	Mittlere IMD (mm)
Statin vor Ereignis	17	0,912 +/- 0,297
Kein Statin	33	0,856 +/- 0,275
Σ	50	

p-Wert = 0,4862 (Mann-Whitney-U-Test)

Dies soll keineswegs bedeuten, dass Statine unwirksam sind. Die Probanden, die bereits ein Statin in der Vormedikation hatten, weisen sicherlich ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil auf und sind somit per se einem höheren Risiko der Plaquebildung ausgesetzt.

Tabelle 13: Mittlere IMD bei Patienten mit und ohne SAE in Kollektiv 1 und 2

	N	Mittlere IMD (mm)
SAE im CCT	27	0,902 +/- 0,281
Keine SAE	23	0,843 +/- 0,284
Σ	50	

p-Wert = 0,6544 (Mann-Whitney-U-Test)

Es zeigt sich also kein signifikanter Unterschied, was die IMK-Dicke angeht, zwischen Probanden mit und Probanden ohne SAE.

Tabelle 14: Mittlere IMD bei Patienten mit und ohne Prophylaxe vor Ereignis in Kollektiv 1 und 2

	N	Mittlere IMD (mm)
Prophylaxe vor Ereignis	26	0,888 +/- 0,251
Kein Prophylaxe	24	0,860 +/- 0,315
Σ	50	

p-Wert = 0,6343 (Mann-Whitney-U-Test)

Es zeigt sich also kein signifikanter Unterschied, was die IMK-Dicke angeht, zwischen Probanden mit und Probanden ohne Sekundärprophylaxe vor dem Ereignis.

Tabelle 15: Mittlere IMD bei erhöhter und normaler Gamma-GT in den 3 Kollektiven

	γGT hoch Koll 1+2	γGT normal Koll 1+2	γGT hoch Koll 3	γGT normal Koll 3
Mittlere IMD (mm)	0,891 +/- 0,291	0,867 +/- 0,280	-	0,681 +/- 0,197
Σ	17	33	0	30

p-Werte: γGT hoch Koll 1+2 vs Koll 3 = >0,9999;

γGT normal Koll 1+2 vs Koll 3 = 0,0133 (Mann-Whitney-U-Test)

Zwischen den Probanden mit normaler GGT in Kollektiv 1+2 und Kollektiv 3 zeigt sich also ein signifikanter Unterschied, was die IMK-Dicke angeht.

Tabelle 16: Mittlere IMD bei Diabetikern und Probanden ohne Diabetes in den 3 Kollektiven

	DM Koll 1+2	Kein DM Koll 1+2	DM Koll 3	Kein DM Koll 3
Mittlere IMD (mm)	0,868 +/- 0,280	0,879 +/- 0,286	0,950 +/- 0,071	0,662 +/- 0,189
Σ	19	31	2	28

p-Werte: DM Koll1+2 vs Koll 3 = 0,3402;

Kein DM Koll1+2 vs Koll 3 = 0,0051 (Mann-Whitney-U-Test)

Zwischen den Nicht-Diabetikern im Patientenkollektiv und jenen im Kontrollkollektiv zeigt sich also ein signifikanter Unterschied, was die IMK-Dicke angeht.

Tabelle 17: Mittlere IMD bei Rauchern und Nichtrauchern in den 3 Kollektiven

	Raucher Koll 1+2	Nichtraucher Koll 1+2	Raucher Koll 3	Nichtraucher Koll 3
Mittlere IMD (mm)	0,892 +/- 0,339	0,863 +/- 0,240	0,629 +/- 0,162	0,700 +/- 0,208
Σ	20	30	8	22

p-Werte: **Raucher Koll1+2 vs Koll 3 = 0,0497;**

Nichtraucher Koll 1+2 vs Koll 3 = 0,0526 (Mann-Whitney-U-Test)

Es zeigt sich also ein signifikanter Unterschied, was die IMK-Dicke angeht, bei den Rauchern in den 3 Kollektiven, jedoch kein Unterschied bei den Nichtrauchern.

Tabelle 18: Mittlere IMD bei Hypertonikern und Probanden mit normalen RR-Werten in den 3 Kollektiven

	RR hoch Koll 1+2	RR normal Koll 1+2	RR hoch Koll 3	RR normal Koll 3
Mittlere IMD (mm)	0,931 +/- 0,262	0,731 +/- 0,287	0,733 +/- 0,164	0,630 +/- 0,219
Σ	36	14	15	15

p-Werte: **RR hoch Koll 1+2 vs Koll 3 = 0,0167;**

RR normal Koll 1+2 vs Koll 3 = 0,0699 (Mann-Whitney-U-Test). RR = Blutdruck in mmHg

Zwischen den Hypertonikern im Patientenkollektiv und jenen im Kontrollkollektiv zeigt sich also ein signifikanter Unterschied was die IMK-Dicke angeht.

Tabelle 19: Mittlere IMD bei Adipösen und Normalgewichtigen in den 3 Kollektiven

	Adipositas Koll 1+2	Normalgewicht Koll 1+2	Adipositas Koll 3	Normalgewicht Koll 3
Mittlere IMD (mm)	0,907 +/- 0,273	0,806 +/- 0,294	0,620 +/- 0,118	0,762 +/- 0,225
Σ	34	16	13	17

p-Werte: **Adipositas Koll 1+2 vs Koll 3 = 0,0246;**

NG Koll 1+2 vs Koll 3 = 0,0778 (Mann-Whitney-U-Test)

Zwischen den Adipösen im Patientenkollektiv und jenen im Kontrollkollektiv zeigt sich also ein signifikanter Unterschied, was die IMK-Dicke angeht.

Tabelle 20: Mittlere IMD bei Hyperlipidämie und Probanden mit normalen Blutfettwerten in den 3 Kollektiven

	HLP Koll 1+2	Keine HLP Koll 1+2	HLP Koll 3	Keine HLP Koll 3
Mittlere IMD (mm)	0,933 +/- 0,277	0,842 +/- 0,285	0,753 +/- 0,182	0,610 +/- 0,190
Σ	32	18	15	15

p-Werte: HLP Koll 1+2 vs Koll 3 = 0,4350;

Keine HLP Koll 1+2 vs Koll 3 = 0,0011(Mann-Whitney-U-Test)

Zwischen den Probanden ohne Hyperlipidämie im Patientenkollektiv und jenen im Kontrollkollektiv zeigt sich also ein signifikanter Unterschied, was die IMK-Dicke angeht.

Tabelle 21: Mittlere IMD bei Hyperurikämie (HU) und Probanden mit normaler Harnsäure (HS normal) in den 3 Kollektiven

	HU Koll 1+2	HS normal Koll 1+2	HU Koll 3	HS normal Koll 3
Mittlere IMD (mm)	0,907 +/- 0,229	0,861 +/- 0,302	0,675 +/- 0,035	0,682 +/- 0,204
Σ	15	35	2	28

p-Werte: **HU Koll 1+2 vs Koll 3 = 0,0328;**

HS normal Koll 1+2 vs Koll 3 = 0,1175 (Mann-Whitney-U-Test)

Zwischen den Probanden mit Hyperurikämie im Patientenkollektiv und jenen im Kontrollkollektiv zeigt sich also ein signifikanter Unterschied, was die IMK-Dicke angeht.

Tabelle 22: Mittlere IMD bei Lp(a)-Erhöhung und normalem Lp(a) in den 3 Kollektiven

	Lp(a) hoch Koll 1+2	Lp(a) normal Koll 1+2	Lp (a) hoch Koll 3	Lp(a) normal Koll 3
Mittlere IMD (mm)	0,946 +/- 0,300	0,847 +/- 0,272	0,720 +/- 0,195	0,663 +/- 0,200
Σ	14	36	10	20

p-Werte: **Lp(a) hoch Koll 1+2 vs Koll 3 = 0,0246;**

Lp(a) normal Koll 1+2 vs Koll 3 = 0,1464 (Mann-Whitney-U-Test)

Sowohl zwischen den Probanden mit als auch jenen ohne Lp(a)-Erhöhung zeigt sich also ein signifikanter Unterschied, was die IMK-Dicke angeht, wenn man Patientenkollektiv mit dem Kontrollkollektiv vergleicht.

Tabelle 23: Mittlere IMD bei HOM-Erhöhung und normalem HOM in den 3 Kollektiven

	HOM hoch	HOM normal	HOM hoch	HOM normal
	Koll 1+2	Koll 1+2	Koll 3	Koll 3
Mittlere IMD (mm)	0,856 +/- 0,309	0,885+/- 0,270	0,714 +/- 0,219	0,672 +/- 0,194
Σ	17	33	7	23

p-Werte: HOM hoch Koll 1+2 vs Koll 3 = 0,5701;

HOM normal Koll 1+2 vs Koll 3 = 0, 0038 (Mann-Whitney-U-Test)

Zwischen den Probanden ohne HOM-Erhöhung im Patientenkollektiv und jenen im Kontrollkollektiv zeigt sich also ein signifikanter Unterschied, was die IMK-Dicke angeht.

Tabelle 24: Mittlere IMD bei FIBR-Erhöhung und normalem FIBR in den 3 Kollektiven

	FIBR hoch	FIBR normal	FIBR hoch	FIBR normal
	Koll 1+2	Koll 1+2	Koll 3	Koll 3
Mittlere IMD (mm)	0,835 +/- 0,210	0,889+/- 0,303	0,740 +/- 0,221	0,652 +/- 0,183
Σ	13	37	10	20

p-Werte: FIBR hoch Koll 1+2 vs Koll 3 = 0,4025; **FIBR normal Koll 1+2 vs Koll 3 = 0, 0034** (Mann-Whitney-U-Test)

Zwischen den Probanden ohne FIBR-Erhöhung im Patientenkollektiv und jenen im Kontrollkollektiv zeigt sich also ein signifikanter Unterschied, was die IMK-Dicke betrifft.

Tabelle 25: Mittlere IMD bei CRP-Erhöhung und normalem CRP in den 3 Kollektiven

	CRP hoch Koll 1+2	CRP normal Koll 1+2	CRP hoch Koll 3	CRP normal Koll 3
Mittlere IMD (mm)	0,957 +/- 0,267	0,816 +/- 0,280	0,800 +/- 0	0,677 +/- 0,199
Σ	21	29	1	29

p-Werte: CRP hoch Koll 1+2 vs Koll 3 = 0,6203;

CRP normal Koll 1+2 vs Koll 3 = 0, 0476 (Mann-Whitney-U-Test)

Zwischen den Probanden ohne CRP-Erhöhung im Patientenkollektiv und jenen im Kontrollkollektiv zeigt sich also ein signifikanter Unterschied, was die IMK-Dicke angeht.

Tabelle 26: Mittlere IMK bei verschiedenen Ätiologien der stattgehabten Ischämie

	N	Mittlere IMD (mm)
TIA	16	0,825 +/- 0,325
Lakunär	18	0,908 +/- 0,303
Embolisch	9	0,789 +/- 0,223
Territorial	7	0,957 +/- 0,257
Σ	50	

p-Werte : Lakunär/Territorial = 0,4139; TIA/Lakunär = 0,4274; TIA/Territorial = 0, 4794;
TIA/Embolisch = 0,8208; Lakunär/Embolisch = 0,5892; Territorial/Embolisch = 0,1688

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede der mittleren IMD zwischen den verschiedenen Kollektiven die Infarkt-Ätiologie betreffend.

5.2.2.2 Grösse und Echogenität der Plaques

In den Kollektiven 1 und 2 hatten 21 Patienten (42 %) keine Plaques, von den 29 Patienten (58 %) mit Plaques hatten 14 Patienten (28 %) kleine Plaques ($< 1,5$ mm) und 15 Patienten (30 %) große Plaques ($> 1,5$ mm).

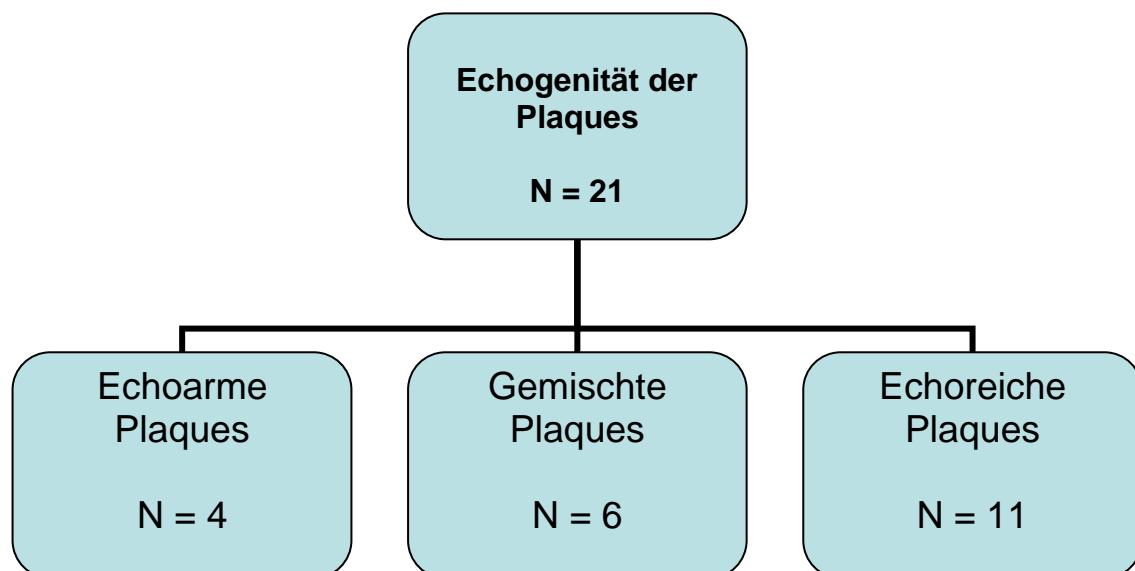
Bei den 29 Patienten mit Plaques waren diese bei einem Patienten (2 %) echoarm, bei 15 Patienten (30 %) echoreich und bei 13 (26 %) Patienten echogemischt.

In Kollektiv 3 hatten 23 Patienten (77 %) keine Plaques und bei 7 Patienten (23 %) fanden sich Plaques. Von diesen 7 Patienten hatten 2 kleine Plaques (6 %) und 5 große Plaques (17 %).

3 Patienten (10 %) hatten echoarme Plaques, 3 Patienten (10 %) echoreiche Plaques und ein Patient (3,33 %) hatte gemischte Plaques.

Die folgende Abbildung zeigt das Verteilungsmuster der Echogenität der Plaques im Gesamtkollektiv (Kollektive 1, 2 und 3).

Abbildung 10: Verteilungsmuster der Echogenität der Plaques im Gesamtkollektiv



In den Kollektiven 1 und 2 hatten 27 Patienten (54 %) eine im CCT nachgewiesene SAE, bei 23 Patienten (46 %) konnte keine SAE nachgewiesen werden. Die folgenden Abbildungen zeigen die Echogenität der Plaques bei Patienten mit und ohne SAE aus dem Patientenkollektiv.

Abbildung 11: Echogenität der Plaques bei SAE-Patienten in Kollektiv 1 und 2

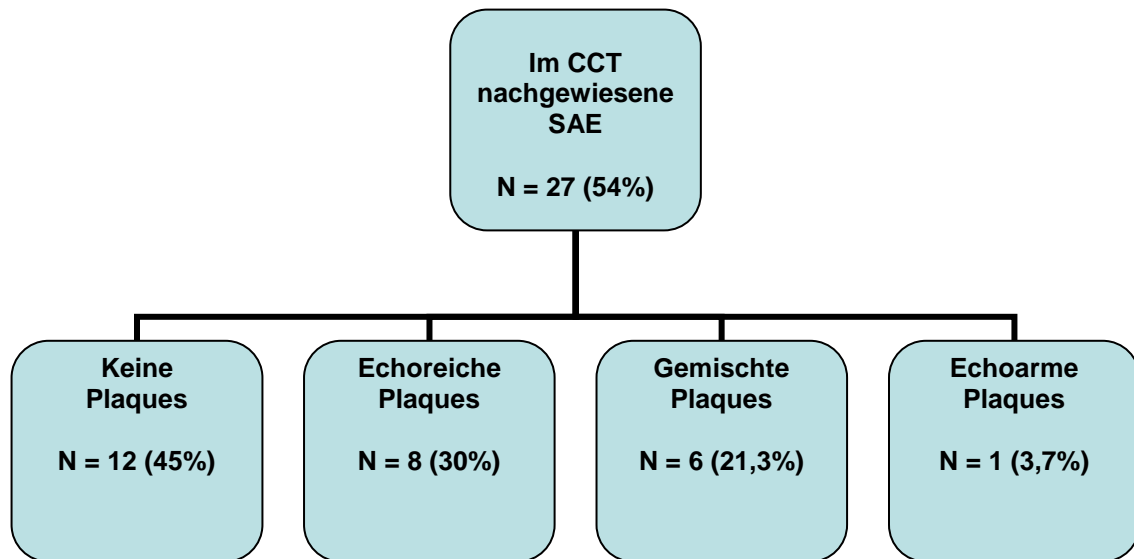
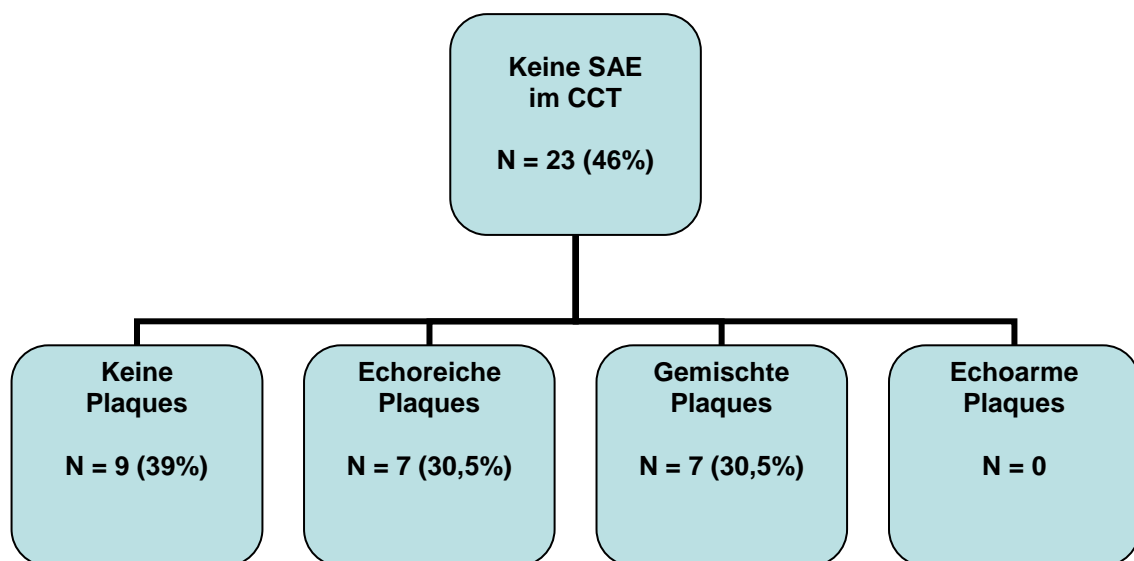


Abbildung 12: Echogenität der Plaques bei Patienten ohne SAE in Kollektiv 1 und 2



5.3 Korrelation verschiedener Faktoren

5.3.1 Mittlere IMD und Alter

Tabelle 27: Korrelation mittlere IMD und Alter in den 3 Kollektiven

	I r I	Korrelation	P-Wert
Kollektiv 1	0,426	schwach	0,0145 *
Kollektiv 2	0,399	schwach	0,1227
Kollektiv 3	0,624	mittel	0,0008 **

* signifikant $p < 0,05$

** hochsignifikant $p < 0,01$

Es zeigte sich eine mittlere Korrelation zwischen der IMD und dem Alter in Kollektiv 3, eine schwache Korrelation zwischen Alter und IMD in den Kollektiven 1 und 2. Eine signifikante Korrelation findet sich in den Kollektiven 1 und 3.

5.3.2 Mittlere IMD und Lipoprotein (a)

Tabelle 28: Korrelation mittlere IMD und Lp(a)-Spiegel in den 3 Kollektiven

	I r I	Korrelation	P-Wert
Kollektiv 1	0,126	keine	0,4703
Kollektiv 2	0,062	keine	0,8109
Kollektiv 3	0,221	keine	0,2342

IMD und Lipoprotein (a)–Spiegel korrelierten in den 3 Kollektiven nicht miteinander.

5.3.3 Mittlere IMD und Homocystein

Tabelle 29: Korrelation mittlere IMD und HOM-Spiegel in den 3 Kollektiven

	I r I	Korrelation	P-Wert
Kollektiv 1	0,192	keine	0,1650
Kollektiv 2	-0,382	keine	0,1394
Kollektiv 3	0,397	schwach	0,0324*

Es bestand keine Korrelation zwischen Homocysteinspiegel und IMD in den Kollektiven 1 und 2, jedoch eine schwache Korrelation in Kollektiv 3.

5.3.4 Mittlere IMD und Triglyzeride

Tabelle 30: Korrelation mittlere IMD und TRIG-Spiegel in den 3 Kollektiven

	I r I	Korrelation	P-Wert
Kollektiv 1	-0,048	keine	0,7822
Kollektiv 2	-0,429	keine	0,0969
Kollektiv 3	-0,075	keine	0,6882

Es bestand keine Korrelation zwischen IMD und Triglyzeridspiegel in den 3 Kollektiven.

5.3.5 Mittlere IMD und Gesamtcholesterin

Tabelle 31: Korrelation mittlere IMD und CHOL-Spiegel in den 3 Kollektiven

	I r I	Korrelation	P-Wert
Kollektiv 1	-0,275	keine	0,1144
Kollektiv 2	-0,401	keine	0,1207
Kollektiv 3	0,216	schwach	0,2450

Zwischen der IMD und dem Gesamtcholesterinspiegel zeigte sich keine Korrelation in Kollektiv 1 und 2, eine schwache, jedoch nicht signifikante Korrelation in Kollektiv 3.

5.3.6 Mittlere IMD und CRP

Tabelle 32: Korrelation mittlere IMD und CRP-Spiegel in den 3 Kollektiven

	I r I	Korrelation	P-Wert
Kollektiv 1	0,371	schwach	0,0330*
Kollektiv 2	0,567	mittel	0,0281*
Kollektiv 3	0,311	schwach	0,0942

Es zeigte sich eine mittlere Korrelation zwischen IMD und CRP-Spiegel in Kollektiv 2, in den Kollektiven 1 und 3 zeigte sich eine schwache Korrelation. In den Kollektiven 1 und 2 war die Korrelation signifikant.

5.3.7 Mittlere IMD und Fibrinogen

Tabelle 33: Korrelation mittlere IMD und FIBR-Spiegel in den 3 Kollektiven

	I r I	Korrelation	P-Wert
Kollektiv 1	-0,071	keine	0,6829
Kollektiv 2	-0,268	keine	0,1986
Kollektiv 3	0,242	schwach	0,1920

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen IMD und dem Fibrinogenspiegel in den Kollektiven 1 und 2, eine schwache, jedoch nicht signifikante Korrelation in Kollektiv 3.

5.3.8 Mittlere IMD und Harnsäure

Tabelle 34: Korrelation mittlere IMD und HS-Spiegel in den 3 Kollektiven

	I r I	Korrelation	P-Wert
Kollektiv 1	0,501	mittel	0,0211*
Kollektiv 2	0,041	keine	0,8733
Kollektiv 3	0,119	keine	0,5200

Es zeigte sich eine mittlere, signifikante Korrelation zwischen der IMD und dem Harnsäurespiegel in Kollektiv 1, keine Korrelation in den Kollektiven 2 und 3.

5.3.9 Mittlere IMD und HbA1c

Tabelle 35: Korrelation mittlere IMD und HbA1c in den 3 Kollektiven

	I r I	Korrelation	P-Wert
Kollektiv 1	0,059	keine	0,7328
Kollektiv 2	-0,328	keine	0,2040
Kollektiv 3	0,528	mittel	0,0212*

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der IMD und dem HbA1c in den Kollektiven 1 und 2. In Kollektiv 3 fand sich eine mittlere, signifikante Korrelation.

5.3.10 Mittlere IMD und Gamma -GT

Tabelle 36: Korrelation mittlere IMD und Gamma-GT-Spiegel in den 3 Kollektiven

	I r I	Korrelation	P-Wert
Kollektiv 1	0,024	keine	0,8911
Kollektiv 2	0,401	schwach	0,1207
Kollektiv 3	0,339	schwach	0,0682

Es zeigte sich eine schwache Korrelation zwischen der IMD und der γ -GT in den Kollektiven 2 und 3, jedoch ohne statistische Signifikanz. In Kollektiv 1 fand sich keine Korrelation.

Zusammenfassend findet man eine statistisch signifikante Korrelation des

- IMD mit dem Alter in den Kollektiven 1 und 3
- IMD mit dem HOM-Spiegel in Kollektiv 3
- IMD mit dem CRP-Spiegel in den Kollektiven 1 und 2
- IMD mit dem HS-Spiegel in Kollektiv 1
- IMD mit dem HbA1c in Kollektiv 3

6 Diskussion

6.1 Patientendaten

6.1.1 Fallzahl

Die Fallzahl N unserer Studie beträgt 80 Probanden.

Was die Kontrollgruppe angeht, gestaltete es sich als schwierig, Patienten mit einem recht hohen Altersdurchschnitt zu finden, deren Anamnese bezüglich kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse leer war.

Bei der Literaturrecherche konnten keine vergleichbaren Studien, in denen der Einfluss einer ähnlich großen Anzahl verschiedener Laborwerte und Risikofaktoren auf die IMD untersucht werden, gefunden werden.

In einigen Studien ist die Fallzahl (N=56) kleiner als in unserer Studie (Baptista AP et al., 2008), die meisten vergleichbaren Studien schließen Fallzahlen zwischen 94 und 144 Probanden ein (Puato M. et al., 2008; Genoud M. et al., 2008; Fukui M. et al., 2008; Maple-Brown LJ et al., 2008).

Es finden sich jedoch auch wesentlich grösser angelegte Studien mit Fallzahlen von N=240 (Fadini GP et al., 2008), N=623 (Kawamoto R. et al., 2008) oder N=2265 (Juonala M. et al., 2008).

6.1.2 Alter, Geschlecht und sozioökonomischer Status

Das mittlere Erkrankungsalter in der Patientengruppe lag bei 64 Jahren, in der Kontrollgruppe bei 60 Jahren. In der Literatur fanden sich, sowohl was das Alter der untersuchten Probanden als auch die Geschlechterrelation angeht, sehr unterschiedliche Ergebnisse.

Was das Alter der untersuchten Probanden angeht, findet man in den Studien eine Bandbreite von 18 bis 90 Jahren (Cournot M. et al., 2007; Puato M. et al., 2008) sowie ein Durchschnittsalter zwischen 60,0 (Dijk JM et al., 2006) und 76,0 Jahren (Kawamoto R. et al., 2008). In der Studie von *Baptista AP et al.* von 2008 fand sich mit 68,6 ein mit unserer Studie vergleichbares Durchschnittsalter der Probanden.

Das Alter und die IMD korrelieren umso stärker miteinander, desto älter die Probanden waren (Kotani K. et al., 2008). Die Einflüsse der verschiedenen KRF auf die IMD kommen insbesondere bei älteren Menschen zum Tragen (Howard et al., 1997).

In unserer Studie, in der Probanden zwischen 31 und 82 Jahre alt waren, zeigt sich eine mittlere Korrelation zwischen Alter und IMD.

Da sich die Bevölkerungsstruktur in den Industrienationen im Verlauf der letzten Jahrzehnte in Richtung einer immer älter werdenden Bevölkerung hin verändert hat, ist auch die Anzahl vaskulärer Ereignisse angestiegen und wird dies auch sicherlich in Zukunft noch weiter tun. Zahlreiche alterstypische Pathologien, wie Altersdiabetes oder arterielle Hypertonie, bedingen sich durch die Veränderungen, die sie an den Gefäßwänden verursachen gegenseitig, so dass die IMD-Bestimmung bereits in jungen Jahren sicherlich als Screeningmethode für arteriosklerotische Veränderungen sinnvoll ist. Hierdurch kann bereits bei asymptomatischen Probanden eine Therapie der RF eingeleitet werden. Auf die Ätiopathogenese der verschiedenen RF bei der Entstehung der Arteriosklerose wird im Verlauf der Diskussion noch näher eingegangen werden.

In unserer Studie ist die **Geschlechterrelation** mit 1:1 ausgeglichen, wie auch in der 2007 von *Akosah KO et al.* veröffentlichten EDUCATE-Studie, wo 58% Frauen und 62% Männer untersucht wurden.

In der Literatur findet man jedoch auch Studien mit einer Geschlechterrelation zugunsten der Männer, wie zum Beispiel in der 2006 von *Dijk JM et al.* veröffentlichten SMART-Studie, wo 76% männliche Probanden untersucht wurden.

In manchen Studien wurden nur männliche Probanden untersucht (Gerber Y. et al., 2006).

Der **sozioökonomische Status** wurde in dieser Studie zwar nicht berücksichtigt, in zahlreichen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass dieser einen wichtigen Einfluss auf diverse gesellschaftliche Bestimmungsgrößen wie Ausbildung, Arbeitsplatz, Ernährung, Möglichkeiten auf dem Arbeitsmarkt und Unterkunft hat. Der sozioökonomische Status hat ebenfalls einen wichtigen Einfluss auf die Möglichkeiten und das Verlangen nach adäquater medizinischer Vorsorge- und Versorgungsstrukturen (Luddy G, 2007).

In sozial schwachen Schichten ist das vaskuläre Risiko erhöht, da hier gehäuft ein ungesunder Lebenswandel mit wenig Bewegung, schlechter Ernährung, Nikotin- und Alkoholabusus vorliegt. Zudem ist in den sozial schwachen Schichten die Aufklärung über Krankheiten im Allgemeinen und vaskuläre Erkrankungen im Besonderen sehr dürftig (Barker DJ et al., 2001). Es wurde ein umgekehrter Effekt zwischen sozioökonomischem Status und IMD festgestellt (Lynch J et al., 1995).

6.2 Untersuchungsergebnisse

6.2.1 Laborwerte

Zur Abschätzung des vaskulären Risikoprofils erfolgte die Bestimmung der Laborwerte Gesamtcholesterin, Triglyzeride, Lipoprotein (a), Harnsäure, HbA1c, Fibrinogen, CRP, Homocystein und Gamma-GT.

In den meisten Studien werden nur wenige Laborwerte miteinander verglichen, die vielfältigste Studie bisher ist von *Davidson M et al.* im April 2008 veröffentlicht worden. Hier wurden 8 verschiedene Laborwerte bestimmt und deren Einfluss auf die IMD-Progression bei Typ-2 Diabetikern untersucht.

Zunächst ist anzumerken dass sich, was verschiedene Laborwerte angeht, signifikante Unterschiede der IMD zwischen dem Patientenkollektiv und dem Kontrollkollektiv zeigten, was Probanden mit Normalwerten angeht. Betroffen sind die γ -GT, das CRP, das Lp(a), das FIBR und das HOM.

Dies ist eventuell durch das Vorliegen eines deutlich erhöhten Risikoprofils in den Kollektiven 1 und 2 gegenüber dem Kollektiv 3 zu erklären. Immerhin fand sich bei etwa 70 % der Probanden aus den Patientenkollektiven ein Risikoprofil mit 4 und mehr KRF. In Kollektiv 3 hingegen findet man bei etwa 80 % der Probanden ein Risikoprofil mit 4 oder weniger KRF. Dies spricht jedenfalls für die These, dass das Risiko arteriosklerotischer Veränderungen proportional zu der Anzahl der vorliegenden KRF ansteigt, insbesondere mit steigendem Lebensalter (Howard et al., 1997).

Im Gegensatz zu zahlreichen anderen Studien konnte in unserer Studie kein Zusammenhang zwischen erhöhtem **Gesamtcholesterinspiegel** und IMD festgestellt werden. Was die Gesamtcholesterinwerte angeht, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven gezeigt

werden. Es fand sich auch keine relevante Korrelation zwischen Cholesterinspiegel und IMD. Ein Teil der Probanden sowohl aus Kollektiv 1 und 2 als auch aus Kollektiv 3 war bereits mit einem Statin anbehandelt. Grund für die fehlende Korrelation kann die Tatsache sein, dass lediglich der Gesamtcholesterinspiegel beachtet wurde und somit keine Differenzierung zwischen HDL- und LDL-Cholesterin stattgefunden hat.

In der CARE-Studie konnte eine Reduktion des relativen Risikos, einen Schlaganfall zu erleiden, durch eine Therapie mit 40 mg Pravastatin um 32 % gezeigt werden (Plehn J. et al., 1999).

In der im August 2006 veröffentlichten SPARCL-Studie zeigte sich, dass bei Patienten nach einer TIA oder einem Schlaganfall durch eine hochdosierte Therapie mit Atorvastatin das Risiko eines erneuten Ereignisses reduziert werden kann, jedoch ein leicht erhöhtes Hirnblutungsrisiko besteht (Amarenco P. et al., 2006).

In der 2007 veröffentlichten FASTER-Studie von *Kennedy J et al.* konnte jedoch kein Beweis hinsichtlich eines Benefits auf das Rezidivrisiko in den ersten 90 Tagen nach einer TIA oder einem minor stroke von Simvastatin in einer Dosierung von 40 mg täglich festgestellt werden.

Zur Therapie der Dyslipidämie kann gegebenenfalls eine Kombination mit einem CHOL-Resorptionshemmer, z.B. Ezetimib, erfolgen (Hanefeld M, Fettstoffwechselstörungen, 2002).

Unter einer Kombinationstherapie mit Simvastatin 80 mg plus Ezetimib 10 mg gegenüber einer Therapie mit Simvastatin 80 mg plus Placebo zeigte sich in einer über 2 Jahre bei Probanden mit familiärer Hypercholesterinämie durchgeführten Studie zwar eine signifikante Reduktion sowohl was den LDL-Spiegel als auch was das CRP betrifft, ein signifikanter Unterschied, was die IMD betrifft, konnte jedoch nicht festgestellt werden (Kastelstein JJ et al., 2008).

Ezetimib senkt lediglich den LDL-Spiegel, hat aber keinen Einfluss auf die IMD (Smith D, 2008).

In unserer Studie konnte kein signifikanter Unterschied, was den Triglyzeridspiegel zwischen den Kollektiven 1 und 2 und dem Kollektiv 3 betrifft, festgestellt werden. Eine Korrelation zwischen IMD und TRIG-Spiegel fand sich ebenfalls nicht. Dies könnte durch die Tatsache zu erklären sein, dass sich in beiden Kollektiven keine Probanden mit einer deutlichen Triglyzeriderhöhung, also > 500 mg/dl, fanden.

Erhöhte **Serumtriglyzeridspiegel** tragen möglicherweise zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikoprofils bei, insbesondere durch die Tatsache, dass eine TRIG-Erhöhung häufig mit anderen, das kardiovaskuläre Risikoprofil ungünstig beeinflussenden Erkrankungen wie Übergewicht, Typ 2 Diabetes und erhöhten Entzündungsmediatoren, auftritt (Assmann G. et al., 1998).

Die gravierenderen Formen der Hypertriglyzeridämie basieren auf genetischen Defekten, die familiären Formen sind erwiesenermaßen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Die sekundären Formen sind oft multifaktoriell bedingt, z.B. im Rahmen eines metabolischen Syndroms (Ferns G. et al., 2008).

Ob eine TRIG-Erhöhung ein unabhängiger KRF ist, wird derzeit noch kontrovers diskutiert. Eine medikamentöse Therapie mit Fibraten sowie Veränderungen des Lebensstils sind bei deutlich erhöhten TRIG-Werten (> 500 mg/dl) sicherlich als sinnvoll anzusehen (Gandotra P. et al., 2008).

In unserer Studie konnte keine Korrelation zwischen IMD und dem **Lipoprotein (a)-Spiegel** festgestellt werden. Es findet sich jedoch ein signifikanter Unterschied der IMD zwischen dem Patientenkollektiv und dem Kontrollkollektiv sowohl bei den Probanden mit als auch bei jenen ohne Lp(a)- Erhöhung.

In der Fachliteratur finden sich widersprüchliche Studienergebnisse, was den Einfluss von Lp(a) auf die IMD angeht. Viele Studien kommen zu der Aussage, dass ein erhöhter Lp(a)-Spiegel alleine nicht zu einem erhöhten Risiko vaskulärer Erkrankungen führt. Diese These, dass eine vermehrte

Kumulation von KRF zu einer IMK-Verdickung beiträgt, untermauert das Ergebnis unserer Studie. In anderen Studien kann keine Korrelation zwischen IMD und Lp(a)-Spiegel gefunden werden (Srámek a. et al., 2003; Grebe MT et al., 2007).

Bei gleichzeitigem Vorliegen eines erhöhten Lp(a)-Spiegels und anderen KRF, wie Diabetes oder Hypercholesterinämie, kann das Lp(a) jedoch als zusätzlicher Faktor angesehen werden, der mit einer verstärkten IMK-Progression assoziiert werden kann (Baldassarre D. et al, 1996; Velmurugan K. et al., 2003).

In zahlreichen Studien konnte bewiesen werden, dass Niacin (Vitamin B3) in einer Dosierung von 0,5 bis 4,5 g täglich, insbesondere in retardierter Form, die Blutfett- und Lipoproteinspiegel wesentlich beeinflusst. Es führt zu einer Verminderung des LDL-Spiegels, zu einer Erhöhung des HDL-Spiegels und als einzige lipidsenkende Substanz reduziert es die Lp(a)-Konzentration (Zak A. et al., 2006).

In einer indischen Studie von 2007 konnte außerdem gezeigt werden, dass die tägliche Einnahme von 150 mg ASS über 4 Wochen bei Schlaganfallpatienten zu einer Abnahme des Lipoproteinspiegels, proportional zur Höhe des Spiegels, führt (Ranga GS et al., 2007).

In unserer Studie konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den HS-Werten im Patientenkollektiv im Vergleich zum Kontrollkollektiv festgestellt werden. Ebenso fand sich ein signifikanter Unterschied der IMD bei Hyperurikämie im Patientenkollektiv im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Es zeigte sich auch eine Korrelation zwischen der IMD und dem Harnsäurespiegel bei den Stroke-Patienten.

In Studien bleibt die Rolle der **Hyperurikämie** als eigenständiger KRF umstritten, eine Hyperurikämie tritt jedoch häufig zusammen mit anderen „Wohlstandserkrankungen“ wie Adipositas, Typ-II- Diabetes oder Hyperlipidämie im Rahmen eines metabolischen Syndroms auf. Es ist

wenig bekannt über die prognostische Bedeutung von HS, was die Mortalität von Schlaganfällen oder Myokardinfarkten angeht.

In einer prospektiven österreichischen Studie mit über 80 000 männlichen Probanden konnte gezeigt werden, dass bei Probanden mit sehr hohen HS-Spiegeln (> 30 mg/dl) eine signifikant erhöhte Mortalität im Rahmen von Schlaganfällen und anderen vaskulären Ereignissen gegenüber Probanden mit niedrigeren, beziehungsweise normalen HS-Werten besteht (Gerber Y. et al., 2006).

Vor allem bei Hypertonikern scheint eine Hyperurikämie als zusätzlicher RF eine Rolle zu spielen. Bei Hypertonikern mit erhöhter Harnsäure fanden sich signifikant höhere IMK-Werte als bei Hypertonikern mit normaler Harnsäure (Tavil Y. et al., 2008).

Andere Studien haben gezeigt, dass eine Hyperurikämie ein unabhängiger RF für arteriosklerotische Veränderungen zu sein scheint (Kawamoto R. et al., 2005 und 2006).

Ein erhöhter **Serum-Fibrinogenspiegel** korreliert, sowohl bei Männern (30 % erhöhtes Risiko) als auch bei Frauen (40 % erhöhtes Risiko), mit einem erhöhten KHK-Risiko. Der Fibrinogenspiegel wird durch demographische und genetische Faktoren sowie durch Umweltfaktoren beeinflusst (Best LG et al., 2008).

Bei Frauen scheint aufgrund erhöhter FIBR-Werte vor allem ein erhöhtes Risiko für KHK, pAVK und Myokardischämien, jedoch nicht für zerebrovaskuläre Ereignisse vorzuliegen, während bei Männern ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrisiko besteht.

Nikotinkonsum führt zu einer Erhöhung von FIBR und CRP, es wird angenommen, dass etwa 50 % des kardiovaskulären Risikos des Nikotinkonsums auf erhöhte FIBR-Werte zurückzuführen ist. Erhöhte FIBR-Spiegel finden sich auch bei Diabetikern und in höherem Lebensalter (Kannel WB et al., 1992).

In einem Review von englischsprachigen Studien, die zwischen 1990 und 2006 veröffentlicht wurden, zeigte sich, dass lediglich erhöhte Werte für Fibrinogen und CRP einen eindeutigen Einfluss auf die IMD zu haben scheinen, während dieser Einfluss bei anderen löslichen Markern, wie beispielsweise Homocystein, nicht nachgewiesen werden konnte (Baldassarre D. et al., 2008).

Diese Ergebnisse konnten in unserer Studie nicht belegt werden, es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv, was den FIBR-Spiegel betrifft. Auch bei Rauchern oder Diabetikern konnten in unserer Studie keine signifikant höheren FIBR-Spiegel als bei Nichtrauchern oder Patienten ohne Diabetes festgestellt werden. Eine Korrelation zwischen IMD und Fibrinogenspiegel konnte ebenfalls nicht festgestellt werden.

In unserer Studie zeigte sich ein signifikant höherer **CRP-Spiegel** im Patientenkollektiv im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv. Die IMD war bei Probanden mit normalen CRP-Werten signifikant höher im Vergleich Patienten- zu Kontrollkollektiv. Es zeigte sich eine mittlere Korrelation zwischen IMD und CRP-Spiegel im Patientenkollektiv.

Sowohl eine chronische CRP-Erhöhung als auch eine IMK-Verdickung werden mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko in Verbindung gebracht. In einer Studie von 2003 mit über 5000 Probanden ohne Schlaganfall oder Vorhofflimmern in der Vorgeschichte wurde untersucht, ob ein erhöhtes CRP ein unabhängiger RF ist. Hierbei konnte festgestellt werden, dass eine CRP-Erhöhung einen RF für zerebrovaskuläre Ereignisse darstellt, auch unabhängig von der Dicke des IMK, der als Marker für den Grad der Arteriosklerose verwendet wurde (Cao JJ et al., 2003). Bei älteren Patienten, d.h. über 65 Jahre, steigt bei erhöhten CRP-Werten das Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse besonders deutlich an, insbesondere wenn bereits eine IMK-Verdickung vorliegt (Cao JJ et al., 2007).

In Studien konnte zwar gezeigt werden, dass der CRP-Spiegel eng mit frühzeitigen arteriosklerotischen Veränderungen in Form von Plaques im Bereich der Carotiden korreliert. Es wurde jedoch auch deutlich, dass eine Verdickung des IMK der ACC eher mit dem Alter und anderen traditionellen KRF korreliert als allein mit chronisch erhöhten CRP-Spiegeln (Makita S et al., 2005).

In Studien hat sich gezeigt, dass bei Nikotinkonsumenten ein erhöhter Serumspiegel von hochsensitiven CRP festzustellen ist (Yoshikane H. et al., 2007). Bei Rauchern konnten in unserer Studie keine signifikant höheren CRP-Spiegel als bei Nichtrauchern festgestellt werden, eine Bestimmung von hochsensitivem CRP war allerdings in unserem Labor nicht möglich, so dass diese beiden Aussagen nicht miteinander verglichen werden können.

In unserer Studie zeigte sich weder eine Korrelation zwischen **Homocystein-Spiegel** und IMK, noch signifikant höhere Homocysteinwerte im Patientenkollektiv im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Allerdings zeigte sich ein signifikanter Unterschied der IMD bei Probanden mit normalen HOM-Werten zwischen dem Patienten- und dem Kontrollkollektiv.

Was das HOM als eigenständigen RF angeht, finden sich in den Studien widersprüchliche Ergebnisse. In einer 2006 publizierten Studie von *Linnebank M. et al* konnte kein kausaler Einfluss erhöhter HOM-Spiegel auf die IMD-Progression festgestellt werden. In einer 2007 von *Grebe MT et al.* veröffentlichten Studie fand sich jedoch eine positive Korrelation zwischen HOM-Spiegel und IMD.

Was die Therapie dieses, nicht sicher als eigenständigen RF einzustufenden Faktors angeht, wurden Therapieversuche mit diversen Vitaminen der B-Gruppe durchgeführt. In einer großen, randomisierten Doppelblindstudie von 2004 zur Vitamintherapie bei erhöhtem Homocystein-Spiegel im Amerikanischen Ärzteblatt wurden 3680

Patienten mit einem ischämischen zerebralen Ereignis ohne wesentliche Behinderung in der Vorgeschichte über 2 Jahre mit Vitamin B6, B12 und Folsäure behandelt. Die eine Versuchsgruppe erhielt hochdosierte Vitamintabletten mit 25 mg Vitamin B6, 0,4 mg Vitamin B12 und 2,5 mg Folsäure. Eine Vergleichsgruppe wurde niedrigdosiert mit 200 µg Vitamin B6, 6 µg Vitamin B12 und 20 µg Folsäure behandelt. Als Ergebnis dieser Studie konnte zusammenfassend gesagt werden, dass eine Kombinationstherapie mit Vitamin B6, B12 und Folsäure zwar eine Senkung des HOM-Serumspiegels ermöglicht, dies jedoch keine Möglichkeit darstellt, kardiovaskulären Ereignissen vorzubeugen (Toole James F. et al., JAMA, 2004).

In unserer Studie fanden sich bei den Probanden aus den Kollektiven 1 und 2 signifikant höhere **Gamma-GT** Werte als in Kollektiv 3. Eine signifikante Korrelation zwischen der IMD und der γ -GT fand sich in keinem der Kollektive. Bei Probanden mit normalen γ -GT-Werten zeigte sich ein signifikanter Unterschied der IMD zwischen den Patienten- und dem Kontrollkollektiv.

In mehreren in den letzten Jahren veröffentlichten Studien, u.a. von *Emdin M et al., 2005 und 2006, Meisinger C et al., 2006* sowie *Lee DS et al., 2007*, konnte gezeigt werden, dass möglicherweise ein Zusammenhang zwischen erhöhter γ -GT und einer KHK besteht.

In einer 2005 veröffentlichten österreichischen Studie von *Ruttmann E et al* mit über 160.000 Patienten, die über einen Zeitraum von bis zu 17 Jahren regelmäßig untersucht wurden, wurde der Zusammenhang zwischen erhöhter γ -GT und dem Risiko, an einer KHK zu versterben, untersucht. Hierbei wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhter γ -GT und kardiovaskulärer Mortalität festgestellt werden.

Eine γ -GT-Erhöhung konnte ebenfalls mit dem Auftreten eines metabolischen Syndroms sowie zerebrovaskulärer Ereignisse in Verbindung gebracht werden (Lee DS et al., 2006).

Außerdem konnte gezeigt werden, dass vor allem bei männlichen Probanden eine erhöhte γ -GT als zusätzlicher Marker für die Starre der Gefäßwände verwendet werden kann. Zu diesem Thema sind aber sicherlich noch weitere Studien notwendig, um den genauen Einflussmechanismus der γ -GT auf die Atherogenese zu klären (Song SH et al., 2007).

Das Ergebnis unserer Studie, was den signifikanten Unterschied in den γ -GT-Werten zwischen dem Patienten- und dem Kontrollkollektiv betrifft, ist jedoch kritisch zu bewerten. Die Probanden wurden zwar bezüglich ihres Alkoholkonsums befragt und Probanden mit einem Alkoholabusus wurden nicht in die Studie eingeschlossen, ob die Angaben glaubhaft waren, kann nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Eine Abdomensonographie zur Beurteilung der hepatischen Schädigung bei erhöhter γ -GT wurde nicht durchgeführt, sondern lediglich eine Hepatitis-Serologie, die bei allen Probanden negativ war.

Diverse Studien stützen jedoch die These, dass eine erhöhte γ -GT einen Einfluss auf die IMD hat (Targher G, Bertolini L, 2006; Song SH et al., 2007). Es zeigte sich auch ein unabhängiger Zusammenhang zwischen der IMD und einer nicht alkoholbedingten Leberverfettung, bei der ja ebenfalls erhöhte γ -GT-Werte anzutreffen sind, allerdings nur bei Probanden, die zusätzlich noch 4 oder mehr andere KRF aufwiesen (Kim HC et al., 2008).

Ein moderater Alkoholkonsum, im deutschsprachigen Raum definiert als Konsum von bis zu 20 Gramm pro Tag für Frauen und bis zu 40 Gramm pro Tag für Männer (Singer, Manfred V. et al, 2002), scheint das vaskuläre Risiko zu reduzieren (Djoussé L. et al., 2008; Lindberg ML et al., 2008), während bei Alkoholikern ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Erkrankungen besteht (Beghi E. et al., 1995; Hvidtfeldt UA et al., 2008).

Ob dies durch erhöhte γ -GT-Werte, den negativen Einfluss von Alkohol auf den Blutdruck oder einen kombinierten Einfluss verschiedener Mechanismen bedingt ist, muss sich in zukünftigen Studien noch zeigen.

6.2.2 Duplexsonographie

Die Duplexsonographie ist eine weitverbreitete und nicht-invasive Methode zur Beurteilung morphologischer Veränderungen der Carotiden wie beispielsweise IMK-Verdickung und Vorhandensein beziehungsweise Echogenität von Plaques.

In unserer Studie konnten signifikante Unterschiede der IMD zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv festgestellt werden bei:

- Hypertonikern
- Rauchern
- Probanden in der Gruppe der über 70-jährigen
- Probanden mit normalen CRP-Werten, normalen FIBR-Werten, normalen HOM-Werten, normaler γ -GT
- Adipösen
- Probanden mit Hyperurikämie
- Probanden mit erhöhten Lp(a)-Werten und Probanden mit normalen Lp(a)-Werten
- Probanden ohne Hyperlipidämie
- Probanden ohne DM

Außerdem konnte ein signifikanter Unterschied der IMD zwischen Patienten mit manifestem Schlaganfall im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv gezeigt werden, während bei Patienten, die eine TIA erlitten hatten, kein signifikanter Unterschied der IMD im Vergleich mit dem Kontrollkollektiv festgestellt werden konnte.

Was das Vorliegen und die Beschaffenheit der Plaques angeht, konnte in unserer Studie festgestellt werden, dass Plaques bei Probanden aus Kollektiv 1 mit 58% Häufigkeit deutlich häufiger anzutreffen waren als in Kollektiv 2, wo sich nur bei 23% der Probanden Plaques fanden.

Im Patientenkollektiv zeigten sich vorwiegend echoreiche (30%) und gemischte Plaques (26%), während die echoarmen Plaques nur einen Anteil von 2% ausmachten. In Kollektiv 3 zeigten sich ähnliche Ergebnisse, 10% echoreiche und gemischte Plaques, sowie 3 % echoarme Plaques.

Da im Patientenkollektiv etwa 70 % der Probanden 4 oder mehr KRF hatten, in Kollektiv 3 jedoch etwa 80 % der Probanden 4 oder weniger KRF, bestätigt sich hier nochmals die Annahme, dass das Risiko der Plaquebildung proportional zur Anzahl der RF ansteigt. Im Patientenkollektiv finden sich vor allem deutlich mehr Probanden mit DM, art HT, γ -GT-Erhöhung, Hyperurikämie und Hyperlipidämie als im Kontrollkollektiv.

In einer 2008 veröffentlichten Studie von *Juonala et al.* wurden 2265 Frauen und Männer zwischen 24 und 39 Jahren untersucht, um einen Mittelwert für die IMD in dieser Altersklasse zu ermitteln. Hierbei wurde für Männer ein Durchschnittswert von 0,592 +/- 0,10 und für Frauen ein Durchschnittswert von 0,552 +/- 0,08 ermittelt.

In einer 2008 veröffentlichten Studie von *Puato M. et al.* konnte gezeigt werden, dass bei Hypertonikern die IMD insgesamt dicker ist und die IMD-Progression schneller fortschreitet als bei normotensiven Probanden.

Die IMD und Plaques sind können auch bei normotensiven Probanden als klinische Marker für ischämisch bedingte Schlaganfälle angesehen werden. Dies zeigte sich in einer bei über 6000 Probanden über 10 Jahre durchgeführten Follow-Up-Studie (Li C. et al., 2008).

Es konnte ebenfalls in Studien gezeigt werden, dass ein unabhängiger Zusammenhang zwischen Übergewicht bei Probanden in der Altersgruppe > 50 Jahren und Zeichen präklinischer Arteriosklerose in Form einer IMD-Verdickung besteht (Kawamoto R et al., 2008).

Auf den pathophysiologischen Einfluss der verschiedenen Begleiterkrankungen auf die Entstehung arteriosklerotischer Veränderungen wird im nachfolgenden Kapitel noch genauer eingegangen.

6.2.3 Symptome und Begleiterkrankungen

In unserer Studie zeigt sich, dass die Probanden der Patientengruppe insgesamt mehr KRF aufweisen als die Probanden des Kontrollkollektivs. Im Patientenkollektiv haben mehr als 60% der Probanden 4 oder mehr Risikofaktoren, davon 8% mehr als 9 KRF, während im Kontrollkollektiv 80% der Probanden 4 oder noch weniger KRF aufweisen. Insbesondere zeigt sich zwischen den beiden Kollektiven ein deutlicher Unterschied, was das Vorliegen von Diabetes mellitus, arterieller HT, Adipositas, Hyperurikämie und γ -GT-Erhöhung angeht.

In Studien hat sich gezeigt, dass die einzelnen Komponenten des metabolischen Syndroms synergistisch agieren, was ihren Einfluss auf den IMK betrifft. Je mehr Komponenten gleichzeitig vorlagen, desto dicker war der gemessene IMK (Kawamoto R. et al., 2008).

Die verschiedenen KRF scheinen zu interagieren, um gemeinsam Einfluss auf die IMD-Progression zu nehmen, während das Vorliegen von einzelnen KRF einen weniger großen Einfluss auf die IMD-Progression zu nehmen scheint (Urbina EM et al., 2002; Scuteri A et al., 2004; Fadini GP et al, 2008).

In unserer Studie konnte kein signifikanter Unterschied der IMD zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern festgestellt werden, jedoch ein

signifikanter Unterschied des HbA1c-Wertes zwischen dem Patienten- und dem Kontrollkollektiv, sicherlich ist dies durch die Tatsache bedingt, dass sich in den Kollektiven 1 und 2 wesentlich mehr Diabetiker fanden.

Welch einen wichtigen Einfluss jedoch v.a. ein vorliegender **Typ-II-Diabetes mellitus** auf das Arterioskleroserisiko hat, zeigt sich in diversen Studien. Nahezu die Hälfte aller Typ-II-Diabetiker stirbt vorzeitig an akuten koronaren Ereignissen, ein weiteres Viertel an zerebrovaskulären Ereignissen. Eine pAVK kommt beim Diabetiker etwa 5 bis 10 Mal häufiger vor als beim Gesunden. Insbesondere in Kombination mit anderen KRF kommt es zu einem raschen Fortschreiten des arteriosklerotischen Prozesses (Lee WL et al., 2000).

Insbesondere Typ-II-Diabetiker profitieren von den Vorteilen einer Therapie mit Statinen im Vergleich mit normoglykämischen Probanden, was die Primärprävention der KHK angeht (Gami AS et al., 2003).

Bei Patienten mit einer Insulinresistenz oder einem manifesten Typ-II-Diabetes konnten in Studien erhöhte C-Peptid-Spiegel nachgewiesen werden. Es wird angenommen, dass dies zu einer Begünstigung der Ansammlung von inflammatorischen Zellen und somit zu Läsionen im Bereich der Gefäße führen kann (Marx N, Walcher D, 2004; 2008). Der IMK ist jedenfalls bei Typ-II-Diabetikern oder Patienten mit metabolischem Syndrom deutlich dicker als bei Probanden ohne Stoffwechselerkrankungen (Kawamoto R et al., 2007).

Unter Therapie ist eine Abnahme des IMK und des CRP möglich. In einer Studie von Meaney E et al. von 2008 konnte gezeigt werden, dass unter Therapie mit 850 mg Metformin pro Tag vs rein diätetische Maßnahmen über ein Jahr eine Abnahme sowohl des IMK als auch des CRP vorlag. Hierdurch wird nochmals die Importanz einer frühzeitigen Therapie der RF unterstrichen.

In unserer Studie zeigte sich ein signifikanter Unterschied der IMD bei den Hypertonikern, wenn man die 3 Kollektive miteinander vergleicht.

Die **arterielle Hypertonie** ist sicherlich einer der wichtigsten KRF. Durch Überwiegen der sympathischen Aktivität kommt es zu einer Störung im Bereich des Renin-Angiotensin-Systems, die wiederum ein Ungleichgewicht der Vasodilatoren und der Vasopressanten des Endothels zur Folge hat. Angiotensin II stimuliert die Expression verschiedener Adhäsionsmoleküle und die Sekretion von Chemokinen. Somit hat es einen proinflammatorischen Effekt in Bezug auf die Pathomechanismen, die auf die Entstehung der Arteriosklerose einwirken (Pueyo ME et al., 2000). Patienten mit einer malignen Hypertonie entwickeln fibrinoide Nekrosen, auf deren Entstehungsmechanismus folgende Faktoren Einfluss nehmen: endotheliale Dysfunktion, erhöhte Permeabilität des Endothels für Lipoproteine, vermehrter oxidativer und hämodynamischer Stress sowie eine verstärkte Adhärenz mononukleärer Zellen. Diese Mechanismen sind als Triggerfaktoren einer möglichen Plaqueruptur anzusehen (Coste P., 2001; Gavornik P. et al., 2001).

Eine maskierte Hypertonie, z.B. eine morgendlich oder abendliche HT bei normotensiven RR-Werten über Tag, führt zu einer IMK-Verdickung und einer linksventrikulären Hypertrophie (Kawano Y. et al., 2008).

Bei Probanden aus den Kollektiven 1 und 2, bei denen im CCT eine **subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie** nachweisbar war, zeigte sich kein signifikanter Unterschied, was die IMD im Vergleich mit Probanden ohne nachgewiesene SAE anging. Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten aus dem Patientenkollektiv zeigte sich eine SAE, bei diesen zeigten sich in der Duplexsonographie vor allem echoreiche und gemischte Plaques.

In einer 2007 von *Inoue K. et al.* publizierten Studie mit über 400 Probanden konnte eine signifikante Assoziation zwischen stummen ischämischen Läsionen im zerebralen MRT und der Präsenz von Plaques der ACC festgestellt werden, eine Assoziation mit einer IMK-Verdickung fand sich jedoch nicht.

Vergleicht man die in der Studie erhobenen Laborwerte der Probanden mit und jener ohne SAE, finden sich keine signifikanten Unterschiede. Bei den Probanden mit SAE finden sich deutlich mehr Hypertoniker, wobei ein schlecht eingestellter Hypertonus ein anerkannter „Risikofaktor“ für eine SAE darstellt.

Da in unserer Studie jedoch das Vorliegen von Plaques an sich nicht signifikant höher ist bei Probanden mit im Vergleich zu Probanden ohne SAE, stellt sich die Frage, ob nicht unterschiedliche Pathomechanismen eine Rolle bei der Entstehung von mikroangiopathischen und makroangiopathischen Veränderungen spielen. Was die Echogenität der Plaques angeht, findet sich in unserer Studie auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Probanden mit SAE und solchen ohne SAE.

Dies wirft die Frage auf, ob bei der Entstehung von mikroangiopathischen Veränderungen vielleicht eher proinflammatorische Prozesse, wie man sie bei der arteriellen Hypertonie findet, eine entscheidende Rolle spielen als bei der Entstehung von makroangiopathischen Veränderungen.

In einer Studie mit über 650 Probanden von *Kim BL et al* von 2011 wird eine signifikante Assoziation zwischen KHK und SAE nachgewiesen und die Frage aufgeworfen, ob hier ähnliche pathogenetische Prozesse bei der Entstehung der beiden Pathologien eine Rolle spielen.

Bei Probanden mit SAE zeigen sich regional deutlich reduzierte Blutflüsse und Blutvolumina im Bereich der weißen Substanz und des occipitalen Cortex, während im Bereich der grauen Substanz normale Werte zu finden sind. Somit ist anzunehmen, dass sich die SAE aufgrund einer Minderperfusion der weißen Substanz entwickelt (Gückel FJ et al, 2007).

Eine erhöhte Anzahl von Läsionen im Bereich der weißen Substanz, den sogenannten „white matter lesions“ (WML), findet sich bei Probanden mit unkontrollierter art HT. Die Anzahl der WML scheint direkt mit der Geschwindigkeit des Blutflusses in der Aorta assoziiert zu sein (Poels MM et al, 2012)

Was das Verständnis des Entstehungsmechanismus von lakunären Infarkten angeht, sind in der derzeitigen Fachliteratur nur wenig Studien zu finden. Die Patienten bleiben oft asymptomatisch respektiv zeigen eine sehr geringe Mortalität, daher finden kaum pathologische oder histologische Studien zu diesem Thema statt. Zudem sind die kleinen Aa. perforantes in den aktuell durchgeführten bildmorphologischen Verfahren kaum darstellbar. In der Studie von *Jackson C et al* von 2005 konnte bei Probanden mit lakunären Ischämien jedoch deutlich häufiger ein Vorliegen einer art HT und eines DM nachgewiesen werden, während bei Probanden mit nicht lakunären Ischämien eher eine Carotisstenose oder VHF als Ursache festgestellt werden.

Die Anzahl der vorhandenen RF scheint auch eine Rolle bei der Entstehung der SAE zu spielen: unter den Probanden mit SAE fand sich bei etwa 75 % ein Risikoprofil mit 5 oder mehr KRF, während bei den Probanden ohne SAE lediglich etwa 50 % ein Risikoprofil mit 5 oder mehr RF aufwiesen.

Die makroangiopathischen arteriosklerotischen Veränderungen im Bereich der zerebralen Gefäße und die „small vessel disease“ (SVD) scheinen einige Gemeinsamkeiten bei ihrem Entstehungsprozess zu haben, wie z.B. die Ansammlung von lipidhaltigen Makrophagen im Bereich der Gefäßwand. Die Makroangiopathie befällt große und mittelgroße Gefäße und entsteht durch diverse inflammatorische Prozesse. Diese führen über eine Verdickung der Intima und konsekutiver Aufspaltung der Lamina elastica mit Ansammlung von lipidhaltigen Makrophagen zur arteriosklerotischen Plaquebildung (Grinberg LT et al, 2010).

Bei der SVD, die sich in den kleinen zerebralen Gefäßen und Arteriolen abspielt, scheint der Pathomechanismus ähnlich wie bei der Arteriosklerose abzulaufen, wobei bei der SVD die art HT direkt in den Entstehungsprozess involviert zu sein scheint. Die art HT führt zu einer

erhöhten Durchlässigkeit der Gefäßwand mit vermehrter Starrheit der Gefäßwand und somit zur Lipohyalinose. Hierbei kommt es durch Proliferation von glatten Muskelzellen zu einem verminderten Blutfluss in den betroffenen Aa. perforantes, was langfristig zu einer Lumenokklusion führt (Itoh Y et al, 2012)

In einer Studie von *Jeon SB et al* von 2012 werden sogar unterschiedliche pathogenetische Faktoren bei der Entstehung von intra- und extrakranieller Arteriosklerose diskutiert. Intrakraniell sollen erniedrigte Spiegel an Matrix-Metalloproteinase-2 (MMP-2) und Homocystein am pathogenetischen Mechanismus beteiligt sein, während extrakraniell ein erhöhter Interleukin-6-Spiegel eine wichtige Rolle spielt. Diese Faktoren haben auf die SVD und die Entstehung von lakunären Ischämien wohl keinerlei Einfluss.

6.3 Schlussfolgerung

Anhand dieser Arbeit zeigt sich, dass die Duplexsonographie zur Bestimmung der Intima-Media-Dicke der ACC eine verlässliche, nicht-invasive und für den Patienten gut zu tolerierende Untersuchungsmethode darstellt, die sicherlich als Screeningmethode zur Abschätzung des Arteriosklerosegrades auch bei klinisch asymptomatischen Patienten sinnvoll ist.

Die 2003 veröffentlichte Rotterdam-Studie konnte anhand der Messung diverser Parameter (IMD, Plaques, Ankle-Arm-Index, Kalzifikationen im Bereich der Aorta) deutlich machen, wie stark ein verdickter IMK Einfluss auf das Schlaganfallrisiko nimmt. Sogar nach Einstellung der RF blieb die Korrelation zwischen IMD und Schlaganfallrisiko bestehen (Hollander M. et al., 2003).

Möglicherweise könnte man in Erwägung ziehen, die IMD-Messung als Routineverfahren zum Screening ab einem bestimmten Alter, z.B. ab dem 40. Lebensjahr, einzuführen, um frühzeitig makroangiopathische arteriosklerotische Veränderungen sichtbar zu machen und so eventuell einem Fortschreiten dieses Prozesses entgegenwirken zu können, insbesondere um die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität zu reduzieren. Hierzu wäre eine konsequente Behandlung (beispielsweise eine resolute antihypertensive Einstellung), bzw. eine frühzeitige Eliminierung (beispielsweise Nikotinkarenz) vaskulärer RF sicherlich sinnvoll.

Eine Frage, die sich jedoch noch stellt, ist in wieweit eine Reversibilität des arteriosklerotischen Prozesses möglich ist, d.h. ob bei Probanden mit verdicktem IMK nach konsequenter Einstellung der RF eine Größenabnahme der IMD stattfinden kann.

In der 2007 von *Mörtzell D. et al.* veröffentlichten SILVHIA-Studie, die über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren durchgeführt wurde, konnte ein günstiger Einfluss von Irbesartan im Vergleich zu Atenolol auf die IMD-Progression gezeigt werden. Bei Probanden, die mit dem Sartan

antihypertensiv behandelt wurden, zeigte sich eine signifikante Abnahme der IMD der ACC im Vergleich zu den mit einem Betablocker behandelten Patienten. Auch in anderen Studien konnten positive Effekte sowohl von Sartanen als auch von Betablockern auf die IMD-Progression beobachtet werden (Ludwig M. et al., 2002; Ariff B. et al, 2006).

In einer 2007 im JAMA veröffentlichten randomisierten Doppelblindstudie über einen Zeitraum von 48 Monaten mit 984 Probanden wurde die IMD im Rahmen einer Behandlung mit Rosuvastatin 40 mg vs. Placebo gemessen. Hierbei zeigte sich eine signifikante Reduktion der IMD-Progression unter den mit dem Statin behandelten Probanden im Vergleich zur Placebogruppe, eine Regression der bereits vorliegenden Veränderungen konnte jedoch nicht beobachtet werden (Crouse JR 3rd et al., 2007). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch diverse andere Studien, die den Einfluss von Statinen auf den arteriosklerotischen Prozess untersucht haben (Ozaki K. et al., 2006; Riccioni G. et al., 2008).

Abschließend ist anzumerken, dass sicherlich noch zahlreiche weitere Studien erforderlich sein werden, um definitiv zu klären, ob und in wieweit eine bereits vorhandene Verdickung des IMK reversibel ist und wodurch die Reversibilität letztendlich zustande kommt.

Es konnte in diversen der in dieser Arbeit zitierten Studien belegt werden, dass der Entstehung von mikro- und makroangiopathischen Veränderungen verschiedene Pathomechanismen zugrunde liegen. Daher sollte der prädiktive Wert der IMK-Dicke, was die Abschätzung des kardiovaskulären Risikoprofils angeht, nochmals überdacht werden. In den Ergebnissen der Arbeit findet sich beispielsweise keinerlei Korrelation zwischen IMK-Verdickung und dem Vorliegen einer SAE, so dass die IMK-Dicke eher als prädiktiver Wert für das makroangiopathische Risikoprofil Anwendung finden sollte. Die IMD scheint, was mikroangiopathische Prozesse angeht, wenig Aussagekraft zu haben.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Altersverteilung in den Kollektiven 1, 2 und 3
- Abbildung 2: Geschlechtsverteilung in den Kollektiven 1, 2 und 3
- Abbildung 3: Verteilungsmuster Ätiologie der ischämischen Ereignisse
- Abbildung 4: Verteilung der Anzahl der Risikofaktoren in Kollektiv 1, 2 und 3
- Abbildung 5: Duplexbefunde in den Kollektiven 1, 2 und 3
- Abbildung 6: Verteilung der Risikofaktoren bei Probanden mit und ohne SAE
- Abbildung 7: Verteilung der Sekundärprophylaxe vor Ereignis in Kollektiv 1 und 2
- Abbildung 8: Häufigkeit einer IMK-Verdickung unter Sekundärprophylaxe und ohne Sekundärprophylaxe in Kollektiv 1 und 2
- Abbildung 9: Verteilungsmuster der Echogenität der Plaques im Gesamtkollektiv
- Abbildung 10: Echogenität der Plaques bei SAE-Patienten in Kollektiv 1 und 2
- Abbildung 11: Echogenität der Plaques bei Patienten ohne SAE in Kollektiv 1 und 2

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
Tabelle 2:	Normwerte der Laborparameter
Tabelle 3:	Kardiovaskuläres Risikoprofil in den Kollektiven
Tabelle 4:	Ergebnisse der Laborwerte
Tabelle 5:	IMD Kollektiv 1, 2 und 3
Tabelle 6:	IMK bei Probanden mit und ohne SAE
Tabelle 7:	Risikoprofil bei Probanden mit und ohne SAE
Tabelle 8:	Vergleich der Laborparameter, des Alters und des mittleren IMK bei Probanden mit und ohne SAE
Tabelle 9:	Altersverteilung IMD Patientengruppe
Tabelle 10:	Altersverteilung IMD Kontrollgruppe
Tabelle 11:	Vergleich p-Werte der IMD zwischen Kollektiv 1,2 und 3
Tabelle 12:	Mittlere IMD bei Patienten mit und ohne Statin vor Ereignis
Tabelle 13:	Mittlere IMD bei Patienten mit und ohne SAE
Tabelle 14:	Mittlere IMD bei Patienten mit und ohne Prophylaxe vor Ereignis
Tabelle 15:	Mittlere IMD bei erhöhter und normaler Gamma-GT
Tabelle 16:	Mittlere IMD bei Diabetikern und Probanden ohne Diabetes
Tabelle 17:	Mittlere IMD bei Rauchern und Nichtrauchern
Tabelle 18:	Mittlere IMD bei Hypertonikern und Probanden mit normalen RR-Werten
Tabelle 19:	Mittlere IMD bei Adipösen und Normalgewichtigen
Tabelle 20:	Mittlere IMD bei Dyslipidämie und Probanden mit normalen Blutfettwerten
Tabelle 21:	Mittlere IMD bei Hyperurikämie und Probanden mit normaler Harnsäure
Tabelle 22:	Mittlere IMD bei Lp(a)-Erhöhung und normalem Lp(a)
Tabelle 23:	Mittlere IMD bei HOM-Erhöhung und normalem HOM
Tabelle 24:	Mittlere IMD bei FIBR-Erhöhung und normalem FIBR
Tabelle 25:	Mittlere IMD bei CRP-Erhöhung und normalem CRP
Tabelle 26:	Mittlere IMK bei verschiedenen Ätiologien der stattgehabten Ischämie
Tabelle 27:	Korrelation mittlere IMD und Alter in den 3 Kollektiven
Tabelle 28:	Korrelation mittlere IMD und Lp(a)-Spiegel in den 3 Kollektiven
Tabelle 29:	Korrelation mittlere IMD und HOM-Spiegel in den 3 Kollektiven
Tabelle 30:	Korrelation mittlere IMD und TRIG-Spiegel in den 3 Kollektiven
Tabelle 31:	Korrelation mittlere IMD und CHOL-Spiegel in den 3 Kollektiven
Tabelle 32:	Korrelation mittlere IMD und CRP-Spiegel in den 3 Kollektiven
Tabelle 33:	Korrelation mittlere IMD und FIBR-Spiegel in den 3 Kollektiven

- Tabelle 34: Korrelation mittlere IMD und HS-Spiegel in den 3 Kollektiven
- Tabelle 35: Korrelation mittlere IMD und HbA1c in den 3 Kollektiven
- Tabelle 36: Korrelation mittlere IMD und Gamma-GT-Spiegel in den 3 Kollektiven

7.3 Abkürzungsverzeichnis

ACC	Arteria carotis communis
Art. HT	Arterielle Hypertonie
ASS	Acetylsalizylsäure
BZ	Blutzucker
CHOL	Gesamtcholesterin
CRP	C-reaktives Protein
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DM	Diabetes mellitus
FIBR	Fibrinogen
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HbA1c	Glykosiliertes Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
HLP	Hyperlipidämie
HOM	Homocystein
HS	Harnsäure
HU	Hyperurikämie
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
IMK	Intima-Media-Komplex
IMD	Intima-Media-Dicke
KH	Kohlenhydrate
KHK	Koronare Herzkrankheit
KRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
LDL	Low Density Lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein (a)
N	Fallzahl
pAVK	Periphere arterielle Verschußkrankheit
RF	Risikofaktor
SAE	Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie
SVD	Small Vessel Disease

TIA	Transitorische ischämische Attacke
TRIG	Triglyzeride
VHF	Vorhofflimmern
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WHO	World Health Organisation

8 Literaturverzeichnis

1. Abdelmouttaleb I, Danchin N, Ilardo C, Aimone-Gastin I, Angioi M, Lozniewski A, Loubinoux J, Le Faou A, Guéant JL. C-Reactive protein and coronary artery disease: additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 1999 Feb;137(2):346-51. Comment in: *Am Heart J.* 1999 Nov;138(5 Pt 1):999-1000
2. Akosah KO, McHugh VL, Barnhart SI, Mathiason MA, Schaper AM, Perlock PA. Pilot Results of the Early Detection by Ultrasound of Carotid Artery Intima-Media Thickness Evaluation (EDUCATE) study. *Hypertens.* 2007 Nov;20(11):1183-8
3. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006 Aug 10;355(6):549-59
4. Amarenco P, Lavalley P, Touboul PJ: Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. *Lancet Neurol* 2004; 3: 271-8
5. Ariff B, Zambanini A, Vamadeva S, Barratt D, Xu Y, Sever P, Stanton A, Hughes A, Thom S. Candesartan- and atenolol-based treatments induce different patterns of carotid artery and left ventricular remodeling in hypertension. *Stroke.* 2006 Sep;37(9):2381-4. Epub 2006 Aug 3
6. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl A):A2-11
7. Assman G, Schulte H (1996) Procaml-Studie. Hedingen-Zürich. Panscientia Verlag
8. Baldassarre D, De Jong A, Amato M, Werba JP, Castelnuovo S, Frigerio B, Veglia F, Tremoli E, Sirtori CR. Carotid intima-media thickness and markers of inflammation, endothelial damage and hemostasis. *Ann Med.* 2008;40(1):21-44
9. Baldassarre D, Tremoli E, Franceschini G, Michelagnoli S, Sirtori CR. Plasma lipoprotein(a) is an independent factor associated with carotid wall thickening in severely but not moderately hypercholesterolemic patients. *Stroke.* 1996 Jun;27(6):1044-9
10. Baldassarre D, Veglia F, Hamsten A, Humphries SE, Rauramaa R, de Faire U, et al. Progression of carotid intima-media thickness as predictor of vascular events: results from the IMPROVE study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:2273–2279.
11. Baldassarre D, Castelnuovo S, Frigerio B, Amato M, Werba JP, De Jong A, Ravani AL, Tremoli E, Sirtori CR. Effects of timing and extent of smoking, type of cigarettes, and concomitant risk factors on the association between smoking and subclinical atherosclerosis. *Stroke.* 2009 Jun;40(6):1991-8.doi: 10.1161/STROKEAHA.108.543413. Epub 2009 Apr 9.
12. Ballard VL, Edelberg JM. Targets for regulating angiogenesis in the ageing endothelium. *Expert Opin Ther Targets.* 2007 Nov;11(11):1385-99
13. Baptista AP, Cacdocar S, Palmeiro H, Faísca M, Carrasqueira H, Morgado E, Sampaio S, Cabrita A, Silva AP, Bernardo I, Gome V, Neves PL. Inflammation, homocysteine and carotid intima-media thickness. *Rev Port Cardiol.* 2008 Jan;27(1):39-48
14. Barker DJ, Forsén T, Uutela A, Osmond C, Eriksson JG. Size at birth and resilience to effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study. *BMJ.* 2001 Dec 1;323(7324):1273-6

15. Beghi E, Boglium G, Cosso P, Fiorelli G, Lorini C, Mandelli M, Bellini A. Stroke and alcohol intake in a hospital population. A case-control study. *Stroke*. 1995 Sep;26(9):1691-6
16. Best LG, North KE, Li X, Palmieri V, Umans JG, MacCluer J, Laston S, Haack K, Goring H, Diego VP, Almasy L, Lee ET, Tracy RP, Cole S. Linkage study of fibrinogen levels: the Strong Heart Family Study. *BMC Med Genet*. 2008 Aug 12;9:77
17. Birong Zhou, Ying Pan, Qianqian Yu and Zhimin Zhai. Fibrinogen facilitates atherosclerotic formation in Sprague-Dawley rats: A rodent model of atherosclerosis. *Exp Ther Med*. Mar 2013; 5(3): 730–734. Published online Jan 21, 2013. doi: 10.3892/etm.2013.913. PMID: PMC3570179
18. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997 Sep 2;96(5):1432-7
19. Cacciapuoti .Hyper-homocysteinemia: a novel risk factor or a powerful marker for cardiovascular diseases? Pathogenetic and therapeutical uncertainties. *J Thromb Thrombolysis*. 2011 Jul;32(1):82-8. doi: 10.1007/s11239-011-0550-4.
20. Calmarza P, Trejo JM, Lapresta C, Lopez P. Relationship between lipoprotein(a) concentrations and intima-media thickness: a healthy population study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Dec;19(6):1290-5. doi: 10.1177/1741826711423216. Epub 2011 Sep 13.
21. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33(21):2719-47. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253. Epub 2012 Aug 24.
22. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, Polak JF, Psaty BM, Hirsch CH, Kuller LH, Cushman M. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2007 Jul 3;116(1):32-8
23. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, Psaty BM, Kuller LH, Chaves PH, Polak JF, Sutton-Tyrrell K, Herrington DM, Price TR, Cushman M. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2003 Jul 15;108(2):166-70
24. Chin SO, Hwang JK, Rhee SY, Chon S, Hwang YC, Oh S, Ahn KJ, Chung HY, Woo JT, Kim SW, Kim YS, Kang JH, Jeong IK. Risk factors for the progression of intima-media thickness of carotid arteries: a 2-year follow-up study in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Metab J*. 2013 Oct;37(5):365-74. doi: 10.4093/dmj.2013.37.5.365. Epub 2013 Oct 17.
25. Coste P. Atherosclerosis. Pathologic anatomy, physiopathology, epidemiology and risk factors, prevention. *Rev Prat*. 2001 Jan 15;51(1):85-91
26. Cournot M, Boccalon H, Cambou JP, Guilloux J, Taraszkievicz D, Hanaire-Broutin H, Chamontin B, Galinier M, Ferrières J. Accuracy of the screening physical examination to identify subclinical atherosclerosis and peripheral arterial disease in asymptomatic subjects. *Vasc Surg*. 2007 Dec;46(6):1215-21
27. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, Grobbee DE, Bots ML; METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*. 2007 Mar 28;297(12):1344-53
28. Davidson M, Meyer PM, Haffner S, Feinstein S, D'Agostino R Sr, Kondos GT, Perez A, Chen Z, Mazzone T. Increased high-density lipoprotein cholesterol predicts the pioglitazone-mediated reduction of carotid intima-media thickness

- progression in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2008 Apr 22;117(16):2123-30
29. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, Engström G, Evans GW, de Graaf J, Grobbee DE, Hedblad B, Hofman A, Holewijn S, Ikeda A, Kavousi M, Kitagawa K, Kitamura A, Koffijberg H, Lonn EM, Lorenz MW, Mathiesen EB, Nijpels G, Okazaki S, O'Leary DH, Polak JF, Price JF, Robertson C, Rembold CM, Rosvall M, Rundek T, Salonen JT, Sitzter M, Stehouwer CD, Witteman JC, Moons KG, Bots ML. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Aug 22;308(8):796-803. doi: 10.1001/jama.2012.9630.
 30. De Maat MP, Pietersma A, Kofflard M, Sluiter W, Kluft C (1996). Association of plasma fibrinogen levels with coronary heart disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis* 1996 Apr; 121(2): 185-91
 31. Diener HC, Allenberg J-R, Bode C et al. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft zur Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfalls: Aktualisierung 2006. *Akt. Neurol* 2007; 34: 8-12
 32. Dijk JM, van der Graaf Y, Bots ML, Grobbee DE, Algra A. Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. *Eur Heart J*. 2006 Aug;27(16):1971-8
 33. Djoussé L, Gaziano JM. Alcohol consumption and heart failure in hypertensive US male physicians. *Am J Cardiol*. 2008 Sep 1;102(5):593-7
 34. Droste DW, Ringelstein EB (2002). Evaluation of progression and spread of atherothrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 Suppl 1:7-11
 35. Edelberg JM, Reed MJ. Aging and angiogenesis. *Front Biosci*. 2003 Sep 1;8:s1199-209
 36. Elsayed Abdelhakem Selem, Mansour Mohamad Mostafa, Alshazly Abdelkhalik, Mohey Eldeen A. Eldeeb and Mohammed Shafee Abdulgani. Hyperuricemia and its association with carotid intima-media thickness in hypertensive and non hypertensive patients. *J Saudi Heart Assoc*. Jan 2010; 22(1): 19–23. Published online Mar 10, 2010. doi:10.1016/j.jsha.2010.03.004. PMID: PMC3727469
 37. Emdin M, Passino C, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase as a cardiovascular risk factor. *Eur Heart J*. 2006 Sep;27(18):2145-6
 38. Emdin M, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: triggering oxidative stress within the plaque. *Circulation*. 2005 Oct 4;112(14):2078-80
 39. Fadini GP, Coracina A, Inchiostro S, Tiengo A, Avogaro A, de Kreutzenberg SV. A stepwise approach to assess the impact of clustering cardiometabolic risk factors on carotid intima-media thickness: the metabolic syndrome no-more-than-additive. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008 Apr;15(2):190-6
 40. Ferns G, Ketvi V, Griffin B. Investigation and management of hypertriglyceridaemia. *J Clin Pathol*. 2008 Nov;61(11):1174-83
 41. Foerch, Christian; Misselwitz, Bjoern; Sitzter, Matthias; Steinmetz, Helmuth; Neumann-Haefelin, Tobias. Die Schlaganfallzahlen bis zum Jahr 2050. The Projected Burden of Stroke in the German Federal State of Hesse up to the Year 2050 *Dtsch Arztebl* 2008; 105(26): 467-73; DOI: 10.3238/arztebl.2008.0467
 42. Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP, Arnett DK, Peacock JM, Hong Y, Djoussé L, Eckfeldt JH; Investigators of the NHBLI Family Heart Study. Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. *Am J Cardiol*. 2001 Jul 15;88(2):112-7
 43. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D'Agostino RB Sr., O'Donnell CJ. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association

- with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007; 116: 39–48.
44. Fukui M, Tanaka M, Shiraishi E, Harusato I, Hosoda H, Asano M, Kadono M, Hasegawa G, Yoshikawa T, Nakamura N. Serum uric acid is associated with microalbuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2008 May;57(5):625-9
 45. Gami AS, Montori VM, Erwin PJ, et al; Evidence in Diabetes Enquiry System (EVIDENS) Research Group. Systematic review of lipid lowering for primary prevention of coronary heart disease in diabetes. *BMJ* 2003;326:528-9
 46. Gandotra P, Miller M. The role of triglycerides in cardiovascular risk. *Curr Cardiol Rep*. 2008 Nov;10(6):505-11
 47. Gąsecki Dariusz, Mariusz Kwarciany, Walenty Nyka, and Krzysztof Narkiewicz corresponding author. Hypertension, Brain Damage and Cognitive Decline. *Curr Hypertens Rep*. 2013; 15: 547–558. Published online Oct 23, 2013. doi:10.1007/s11906-013-0398-4 PMID: PMC3838597
 48. Gavornik P, Galbavy S. Clinical picture of arteriolosclerosis. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(7):326-31
 49. Genoud M, Wietlisbach V, Feihl F, Mermod A, Morin D, Darioli R, Nicod P, Mooser V, Waeber B, Hayoz D, Waeber G. Surrogate Markers for Atherosclerosis in Overweight Subjects With Atherogenic Dyslipidemia: The GEMS Project. *Angiology*. 2008 Apr 2
 50. Gerber Y, Tanne D, Medalie JH, Goldbourt U. Serum uric acid and long-term mortality from stroke, coronary heart disease and all causes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006 Apr;13(2):193-8
 51. Grebe MT, Schoene E, Schaefer CA, Boedeker RH, Kemkes-Matthes B, Voss R, Tillmanns HH. Elevated Lipoprotein(a) does not promote early atherosclerotic changes of the carotid arteries in young, healthy adults. *Atherosclerosis*. 2007 Jan;190(1):194-8
 52. Green D, Foiles N, Chan C, Schreiner PJ, Liu K. Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis: the CARDIA Study. *Atherosclerosis*. 2009 Feb;202(2):623-31. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.039. Epub 2008 Jul 3.
 53. Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol*. 2010 Mar;119(3):277-90
 54. Gückel FJ, Brix G, Hennerici M, Lucht R, Ueltzhöffer C, Neff W. Regional cerebral blood flow and blood volume in patients with subcortical arteriosclerotic encephalopathy (SAE). *Eur Radiol*. 2007 Oct;17(10):2483-90
 55. Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG e.a. (1999) Association of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1999 Aug; 19(8):1986-91
 56. Hanefeld, Markolf (Hrsg.) (2002) *Fettstoffwechselstörungen: Bedeutung, Erkennung und Behandlung*. Urban & Fischer, Jena, Stuttgart, Lübeck, Ulm
 57. Hauner H, Berg A. Körperliche Bewegung zur Prävention und Behandlung der Adipositas. *Dt Arztebl* 2000; A-768-774 [Heft 12]
 58. Hauner H, Buchholz G, Hamann A, Husemann B, Koletzko B et al. (2007) *Prävention und Therapie der Adipositas*. Hrsg.: Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
 59. Herold Gerd und Mitarbeiter (2013) *Innere Medizin*. © 2013 Gerd Herold, Köln
 60. Hertzberg VS, Stern BJ, Sherman S. Analytic strategies for stroke genetics. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2002 Sep-Oct;11(5):272-8
 61. Higashiyama A, Wakabayashi I, Ono Y, Watanabe M, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y, Okamura Association with serum gamma-glutamyltransferase levels

- and alcohol consumption on stroke and coronary artery disease: the Suita study. *Stroke*. 2011 Jun;42(6):1764-7
62. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2003 Oct;34(10):2367-72
 63. Howard G, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, O'Leary DH. Does the association of risk factors and atherosclerosis change with age? An analysis of the combined ARIC and CHS cohorts. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) and Cardiovascular Health Study (CHS) investigators. *Stroke*. 1997 Sep;28(9):1693-701
 64. Huang Y, Li W, Dong L, Li R, Wu Y. Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(1):108-21. Epub 2012 Oct 25.
 65. Hvidtfeldt UA, Frederiksen ME, Thygesen LC, Kamper-Jørgensen M, Becker U, Grønbaek M. Incidence of Cardiovascular and Cerebrovascular Disease in Danish Men and Women With a Prolonged Heavy Alcohol Intake. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008 Aug 18
 66. Inoue K, Matsumoto M, Shono T, Toyokawa S, Moriki A. Increased intima media thickness and atherosclerotic plaques in the carotid artery as risk factors for silent brain infarcts. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2007 Jan-Feb;16(1):14-20
 67. Itoh Y, Toriumi H, Ebine T, Unekawa M, Yamada S, Konoeda F, Koizumi K, Tomita Y, Suzuki N. [Disturbance in neurovascular unit plays a pivotal role in pathophysiology of small vessel disease in the brain]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2012;52(11):1365-8
 68. Jackson C, Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. *Stroke*. 2005 Apr;36(4):891-901
 69. Jackson R: Guidelines on preventing cardiovascular disease in clinical practice. *BMJ* 320:659-661, 2000
 70. Jeon SB, Chun S, Choi-Kwon S, Chi HS, Nah HW, Kwon SU, Kim WK, Kim JS. Biomarkers and location of atherosclerosis: matrix metalloproteinase-2 may be related to intracranial atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012 Aug;223(2):442-7
 71. Jung JM, Young Kwon D, Han C, Park MH. Metabolic Syndrome and Early Carotid Atherosclerosis in the Elderly. *J Atheroscler Thromb*. 2014 Jan 29.
 72. Juonala M, Kähönen M, Laitinen T, Hutri-Kähönen N, Jokinen E, Taittonen L, Pietikäinen M, Helenius H, Viikari JS, Raitakari OT. Effect of age and sex on carotid intima-media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Eur Heart J*. 2008 May;29(9):1198-206
 73. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger RJ (1992) Update on fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Ann Epidemiol*. 1992 Jul;2(4):457-66
 74. Kannel WB, Gordon T, Castelli WP (1979) Obesity, lipids and glucose intolerance. The Framingham Study. *Am J Clin Nutr* 1979 Jun; 32(6):1238-45
 75. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008 Apr 3;358(14):1431-43
 76. Kawamoto R, Ohtsuka N, Ninomiya D, Nakamura S. Association of obesity and visceral fat distribution with intima-media thickness of carotid arteries in middle-aged and older persons. *Intern Med*. 2008;47(3):143-9

77. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A, Ohtsuka N, Kamitani A. Association between uric acid and carotid atherosclerosis in elderly persons. *Intern Med.* 2005 Aug;44(8):787-93
78. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Ohtsuka N. Relationship between serum uric acid concentration, metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Intern Med.* 2006;45(9):605-14
79. Kawamoto R, Tomita H, Ohtsuka N, Inoue A, Kamitani A. Metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness. *J Atheroscler Thromb.* 2007 Apr;14(2):78-85
80. Kawano Y, Horio T, Matayoshi T, Kamide K. Masked hypertension: subtypes and target organ damage. *Clin Exp Hypertens.* 2008 Apr;30(3):289-96
81. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM; FASTER Investigators. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol.* 2007 Nov;6(11):961-9
82. Kerner W, Brückel J, Böhm BO. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Aktualisierte Version auf den Webseiten der DDG „www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de“/Evidenzbasierte Leitlinien/Definition. Scherbaum WA, Kiess W (Hrsg.). Oktober 2004
83. Kim BJ, Lee SH, Kim CK, Ryu WS, Kwon HM, Choi SY, Yoon BW. Advanced coronary artery calcification and cerebral small vessel diseases in the healthy elderly. *Circ J.* 2011;75(2):451-6.
84. Kim KM, Kim BT, Lee DJ, Park SB, Joo NS, Kim KN. Serum gamma-glutamyltransferase as a risk factor for general cardiovascular disease prediction in Koreans. *J Investig Med.* 2012 Dec;60(8):1199-203. *J Investig Med.* 2012 Dec;60(8):1199-203
85. Kim HC, Kim DJ, Huh KB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2008 Sep 19
86. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundorfer B, Schoffski O, Krobot KJ. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 2006; 37 (5): 1179-83
87. Kotani K, Shimohiro H, Adachi S, Sakane N. Relationship between Lipoprotein(a), Metabolic Syndrome, and Carotid Atherosclerosis in Older Japanese People. *Gerontology.* 2008 Jul 12
88. Kowalewski W, Hebel K. Elevated blood pressure as cardiovascular risk factor. *Ann Acad Med Stetin.* 2013;59(1):18-24.
89. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a): Fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2014 May;234(1):95-101. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.049. Epub 2014 Feb 12.
90. Lee CJ, Park S. The Role of Carotid Ultrasound for Cardiovascular Risk Stratification beyond Traditional Risk Factors. *Yonsei Med J.* 2014 May 1;55(3):551-7. doi: 10.3349/ymj.2014.55.3.551. Epub 2014 Apr 1.
91. Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS, Wang TJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 Jan;27(1):127-33
92. Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B (2000) Impact of diabetes on coronary heart disease in women and men. *Diabetes Care* 2000; 23: 962-968
93. Li C, Engström G, Berglund G, Janzon L, Hedblad B. Incidence of ischemic stroke in relation to asymptomatic carotid artery atherosclerosis in subjects with normal blood pressure. A prospective cohort study. *Cerebrovasc Dis* 2008;26(3):297-303

94. Li R, Cai J, Tegeler C, Sorlie P, Metcalf PA, Heiss G. Reproducibility of extracranial carotid atherosclerotic lesions assessed by B-mode ultrasound: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ultrasound Med Biol.* 1996;22(7):791-9
95. Lindberg ML, Amsterdam EA. Alcohol, wine, and cardiovascular health. *Clin Cardiol.* 2008 Aug;31(8):347-51
96. Lindgren A, Lovkvist H, Hallstrom B, Hoglund P, Jonsson AC, Kristoffersson U, Luthman H, Petersen B, Norrving B. Prevalence of stroke and vascular risk factors among first-degree relatives of stroke patients and control subjects. A prospective consecutive study. *Cerebrovasc Dis* 2005;20(5):381-7
97. Linnebank M, Moskau S, Farmand S, Fliessbach K, Kölsch H, Bös M, Grothe C, Becker D, Harbrecht U, Pohl C, Wüllner U, Klockgether T. Homocysteine and carotid intima-media thickness in a german population: lack of clinical relevance. *Stroke.* 2006 Nov;37(11):2840-2
98. Löffler Georg, E. Petrides Petro (2006) *Biochemie und Pathobiochemie.* 8. Auflage. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
99. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart M, Catapano AL, Robertson CM, Kiechl S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Ziegelbauer K, Bots ML, Thompson SG; PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2012 Jun 2;379(9831):2053-62. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60441-3. Epub 2012 Apr 27.
100. Luddy G. Women, disadvantage and health. *Ir Med J.* 2007 Sep;100(8):suppl 71-3
101. Ludwig M, Stapff M, Ribeiro A, Fritschka E, Tholl U, Smith RD, Stumpe KO. Comparison of the effects of losartan and atenolol on common carotid artery intima-media thickness in patients with hypertension: results of a 2-year, double-blind, randomized, controlled study. *Clin Ther.* 2002 Jul;24(7):1175-93
102. Ludwig M, von Petzinger-Kruthoff A, von Buquoy M, Stumpe KO (2003) Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint. *Ultraschall Med.* 2003 Jun;24(3):162-74
103. Lynch J, Kaplan GA, Salonen R, Cohen RD, Salonen JT. Socioeconomic status and carotid atherosclerosis. *Circulation.* 1995 Oct 1;92(7):1786-92
104. Makita S, Nakamura M, Hiramori K. The association of C-reactive protein levels with carotid intima-media complex thickness and plaque formation in the general population. *Stroke.* 2005 Oct;36(10):2138-42
105. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219.
106. Maple-Brown LJ, Cunningham J, Barry RE, Leylsey L, O'Rourke MF, Celermajer DS, O'Dea K. Impact of dyslipidaemia on arterial structure and function in urban Indigenous Australians. *Atherosclerosis.* 2008 Mar 28
107. Martins MC, Faleiro LL, Afonso B, Fonseca A. Association of gamma glutamyltransferase, metabolic syndrome and cardiovascular risk]. *Acta Med Port.* 2010 Jul-Aug;23(4):579-88
108. Marx N, Walcher D. C-Peptide and atherogenesis: C-Peptide as a mediator of lesion development in patients with type 2 diabetes mellitus? *Exp Diabetes Res.* 2008;2008:385108. Review
109. Marx N, Walcher D, Raichle C, Aleksic M, Bach H, Grüb M, Hombach V, Libby P, Zieske A, Homma S, Strong J. C-peptide colocalizes with macrophages in early

- arteriosclerotic lesions of diabetic subjects and induces monocyte chemotaxis in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 Mar;24(3):540-5
110. Meaney E, Vela A, Samaniego V, Meaney A, Asbún J, Zempoalteca JC, Elisa ZN, Emma MN, Guzman M, Hicks J, Ceballos G. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitrooxidation in metabolic syndrome: the mefisto study. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008 Aug;35(8):895-903
 111. Meisinger C, Döring A, Schneider A, Löwel H; KORA Study Group. Serum gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident coronary events in apparently healthy men from the general population. *Atherosclerosis.* 2006 Dec;189(2):297-302
 112. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Mar;34(3):509-15. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.300156.
 113. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM, Lennie TA, Levi M, Mazzone T, Pennathur S; American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association *Circulation.* 2011 May 24;123(20):2292-333. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182160726. Epub 2011 Apr 18.
 114. Mitra S, Deshmukh A, Sachdeva R, Lu J, Mehta JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis implications in antioxidant therapy. *Am J Med Sci.* 2011 Aug;342(2):135-42. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318224a147
 115. Mörtzell D, Malmqvist K, Held C, Kahan T. Irbesartan reduces common carotid artery intima-media thickness in hypertensive patients when compared with atenolol: the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) study. *J Intern Med.* 2007 May;261(5):472-9
 116. Najemnik C, Sinzinger H, Kritz H. Endothelial dysfunction, atherosclerosis and diabetes. *Acta Med Austriaca.* 1999;26(5):148-53
 117. Neumeister B., Besenthal I., Liebrich H.: *Klinikleitfaden Labordiagnostik*, Urban & Fischer bei Elsevier, München/Jena, 2003
 118. Ock SY, Cho KI, Kim HJ, Lee NY, Kim EJ, Kim NK, Lee WH, Yeo GE, Heo JJ, Han YJ, Cha TJ. The impacts of C-reactive protein and atrial fibrillation on carotid atherosclerosis and ischemic stroke in patients with suspected ischemic cerebrovascular disease: a single-center retrospective observational cohort study. *Korean Circ J.* 2013 Dec;43(12):796-803. doi: 10.4070/kcj.2013.43.12.796. Epub 2013 Dec 20.
 119. Ozaki K, Kubo T, Imaki R, Shinagawa H, Fukaya H, Ohtaki K, Ozaki S, Izumi T, Aizawa Y. The anti-atherosclerotic effects of lipid lowering with atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2006 Aug;13(4):216-9
 120. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986 Dec;74(6):1399-406
 121. Plehn J., Davis B., Sacks F., Rouleau J., Pfeffer M., Bernstein V. et al.: Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin. The cholesterol and recurrent events (CARE) study. *Circulation* 99 (1999), 216–233
 122. Poeck Klaus, Hacke Werner (2006) *Neurologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
 123. Poels MM, Zaccari K, Verwoert GC, Vernooij MW, Hofman A, van der Lugt A, Witteman JC, Breteler MM, Mattace-Raso FU, Ikram MA. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2012 Oct;43(10):2637-42

124. Puato M, Palatini P, Zanardo M, Dorigatti F, Tirrito C, Rattazzi M, Pauletto P. Increase in carotid intima-media thickness in grade I hypertensive subjects: white-coat versus sustained hypertension. *Hypertension*. 2008 May;51(5):1300-5
125. Pueyo ME, Gonzalez W, Nicoletti A, Savoie F, Arnal JF, Michel JB. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Mar;20(3):645-51
126. Ranga GS, Kalra OP, Tandon H, Gambhir JK, Mehrotra G. Effect of aspirin on lipoprotein (a) in patients with ischaemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2007, Sept-Oct;16(5):200-4
127. Riccioni G, Bazzano LA, Bucciarelli T, Mancini B, di Ilio E, D'Orazio N. Rosuvastatin reduces intima-media thickness in hypercholesterolemic subjects with asymptomatic carotid artery disease: the Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Disease in Manfredonia (ACADIM) Study. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Oct;9(14):2403-8
128. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000 Mar 23;342(12):836-43
129. Roberson Lara L, Ehimen C Aneni, Wasim Maziak, Arthur Agatston, Theodore Feldman, Maribeth Rouseff, Thinh Tran, Michael J Blaha, Raul D Santos, Andrei Sposito, Mouaz H Al-Mallah, Ron Blankstein, Matthew J Budoff, and Khurram Nasir. Beyond BMI: The "Metabolically healthy obese" phenotype & its association with clinical/subclinical cardiovascular disease and all-cause mortality -- a systematic review. *BMC Public Health*. 2014; 14: 14. Published online Jan 8, 2014. doi: 10.1186/1471-2458-14-14. PMID: PMC3890499
130. Rubba P, Mercuri M, Faccenda F, Iannuzzi A, Irace C, Strisciuglio P, Gnasso A, Tang R, Andria G, Bond MG. Premature carotid atherosclerosis: does it occur in both familial hypercholesterolemia and homocystinuria? Ultrasound assessment of arterial intima-media thickness and blood flow velocity. *Stroke*. 1994 May;25(5):943-50
131. Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H; Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Program Study Group. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation*. 2005 Oct 4;112(14):2130-7
132. Sang Heon Song, Ihm Soo Kwak, Yun Jin Kim, Seong-Jang Kim, Soo Bong Lee, Dong Won Lee and Bong Eun Lee "Can γ -Glutamyltransferase be an Additional Marker of Arterial Stiffness?" ; *Circ J*. Vol. 71. 1715-1720. (2007)
133. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ, Lakatta EG. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 21;43(8):1388-95
134. Singer, Manfred V.; Teyssen, Stephan. Serie - Alkoholismus: Moderater Alkoholkonsum - Gesundheitsförderlich oder schädlich?. *Dtsch Arztebl* 2002; 99(16): A-1103 / B-916 / C-858
135. Smith D. Making sense of ENHANCE: ezetimibe (Zetia) lowers LDL cholesterol but doesn't decrease carotid intima-media thickness. *Mt Sinai J Med*. 2008 Mar-Apr;75(2):143-7
136. Srámek A, Reiber JH, Baak-Pablo R, Sturk A, Rosendaal FR. Lipoprotein(a) and ultrasonographically determined early atherosclerotic changes in the carotid and femoral artery. *J Thromb Haemost*. 2003 Feb;1(2):374-9
137. Sutton-Tyrrell K, Wolfson SK Jr, Thompson T, Kelsey SF. Measurement variability in duplex scan assessment of carotid atherosclerosis. *Stroke*. 1992 Feb;23(2):215-20

138. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Sudano I, Bernini G, Pinto S, Salvetti A. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension*. 1996 Oct;28(4):576-82
139. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Zenari L, Zoppini G, Falezza G. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with carotid artery wall thickness in diet-controlled type 2 diabetic patients. *J Endocrinol Invest*. 2006 Jan;29(1):55-60
140. Tavil Y, Kaya MG, Oktar SO, Sen N, Okyay K, Yazici HU, Cengel A. Uric acid level and its association with carotid intima-media thickness in patients with hypertension. *Atherosclerosis*. 2008 Mar;197(1):159-63
141. Tegos TJ, Kalodiki E, Sabetai MM, Nicolaidis AN. The genesis of atherosclerosis and risk factors: a review. *Angiology*. 2001 Feb;52(2):89-98
142. Temelkova-Kurktschiev T, Fischer S, Koehler C, Mennicken G, Henkel E, Hanefeld M. Intima-media thickness in healthy probands without risk factors for arteriosclerosis. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001 Feb 23;126(8):193-7
143. Thijssen DH, Cable NT, Green DJ. Impact of exercise training on arterial wall thickness in humans. *Clin Sci (Lond)*. 2012 Apr;122(7):311-22. doi: 10.1042/CS20110469.
144. Toole James F., MD; M. René Malinow, MD; Lloyd E. Chambless, PhD; J. David Spence, MD; L. Creed Pettigrew, MD, MPH; Virginia J. Howard, MSPH; Elizabeth G. Sides, MEd; Chin-Hua Wang, PhD; Meir Stampfer, MD, DrPH. Lowering Homocysteine in Patients With Ischemic Stroke to Prevent Recurrent Stroke, Myocardial Infarction, and Death. *JAMA*. 2004;291:565-575
145. Torzewski J, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 Sep;20(9):2094-9
146. Touboul PJ, Labreuche J, Vicaud E, Amarenco P; GENIC Investigators. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. *Stroke*. 2005 Aug;36(8):1741-5
147. Turgut O, Tandogan I. Gamma-glutamyltransferase to determine cardiovascular risk: shifting the paradigm forward. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(3):177-81
148. Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R, Bond MG, Kieley L, Berenson GS; Bogalusa Heart Study. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol*. 2002 Nov 1;90(9):953-8
149. Velazquez F, Berna JD, Abellan JL, Serrano L, Escribano A, Canteras M. Reproducibility of Sonographic Measurements of Carotid Intima-Media Thickness. *Acta Radiol*. 2008 Oct 10:1-5
150. Velmurugan K, Deepa R, Ravikumar R, Lawrence JB, Anshoo H, Senthilvelmurugan M, Enas EA, Mohan V. Relationship of lipoprotein(a) with intimal medial thickness of the carotid artery in Type 2 diabetic patients in south India. *Diabet Med*. 2003 Jun;20(6):455-61
151. Vitale C, Miceli M, Rosano GM. Gender-specific characteristics of atherosclerosis in menopausal women: risk factors, clinical course and strategies for prevention. *Climacteric*. 2007 Oct;10 Suppl 2:16-20
152. Yokoi H, Nohara R, Daida H, Hata M, Kaku K, Kawamori R, Kishimoto J, Kurabayashi M, Masuda I, Sakuma I, Yamazaki T, Yoshida M. Change in carotid intima-media thickness in a high-risk group of patients by intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin. *Int Heart J*. 2014 Mar 28;55(2):146-52. Epub 2014 Mar 14.
153. Yoshikane H., Yamamoto T., Ozaki M., Matsuzaki M. (2007) Clinical significance of high-sensitivity C-reactive protein in lifestyle-related disease and metabolic syndrome. *J. Cardiol*. 2007 Sep;50(3):175-82

154. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ*. 2007 Apr 10;176(8):1113-20
155. Zak A, Zeman M, Vecka M, Tvrzická E. Nicotinic acid: an unjustly neglected remedy. *Cas Lek Cesk* 2006;145(11):825-31

9 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Matthias Strittmatter für die Überlassung des Themas, seine wissenschaftliche Betreuung, die zahlreichen und wertvollen Anregungen sowie die geduldige Unterstützung bei Fragen und Problemen.

Außerdem danke ich meiner Familie und insbesondere meiner Schwester, Dr. med. Nadia Thoma, für die Motivation und Unterstützung bei der Verfassung dieser Arbeit.